

STRUMA MALIGNA

von

Munir Insayef Jassim

aus

Bagdad/Irak

1969 № 377

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

STRUMA MALIGNA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Munir Insayef Jassim

aus

Bagdad/Irak

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Valentin
Referent: Privatdozent Dr. H. Bunte
Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann
Tag der mündlichen Prüfung: 10. 10. 1969

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Für die freundliche Überlassung des Themas
und die wertvolle Unterstützung bei der
Ausführung dieser Arbeit durch Herrn Prof.
Dr. G. Hegemann sowie Herrn Oberarzt
Privatdozent Dr. H. Bünte möchte ich mich
an dieser Stelle recht herzlich bedanken.

INHALTSVERZEICHNIS

=====

	Seite
Einleitung	1
Anatomie der normalen Schilddrüse	2
Histologie und Funktion der normalen Schilddrüse	3 - 4
Das Hormon der Schilddrüse	5
Geschichte der Kropfforschung	6 - 8
Pathogenese	9 - 10
Aetiologie	11 - 14
Struma maligna als Strahlenschädigung?	15 - 16
Vorkommen	17
Malignitätsbestimmung	18 - 25
Gestaltwandel der Struma maligna	26 - 27
Metastasierung	28 - 31
Diagnose	32
Neurologische Nachbarschaftssymptome bei Struma maligna	32 - 37
Weitere Symptome	38 - 41
Röntgendiagnostik	42
Radiojoddiagnostik	43
Angiographische Darstellung	44
Differentialdiagnose	45
Das Einteilungsschema bei Struma maligna	46
1. Klinisches Einteilungsprinzip auf der Grundlage makroskopisch-palpathorischer Untersuchung	46
2. Histologisches Kriterium der Malignität	46 - 47
3. Einteilung der malignen Strumen auf der Grundlage makroskopischer und insbesondere mikroskopischer Kriterien	47 - 51
Die Erläuterung zur Einteilung von Wegelin	52 - 64
Häufigkeit	65
Im Sektionsgut, Operationsmaterial und Szintigraphie	65 - 72

	Seite
Altersverteilung	73 - 74
Geschlechtsabhängigkeit	75
Rezidiv einer Struma maligna in der Schwangerschaft	76 - 78
Maligne Rezidive primär gutartiger Strumen	79 - 82
Behandlung	83
1. Die Operation und postoperativer Verlauf	83 - 85
2. Strahlentherapie von außen	85 - 87
3. Strahlentherapie von innen	87 - 90
4. Behandlung mit Schilddrüsenhormonen	90 - 93
5. Palliativmaßnahmen	94
Prognose	95 - 97
Literatur	98 - 105

Einleitung

=====

Man findet in der umfangreichen anglo-amerikanischen Literatur der letzten 3 Jahrzehnte, daß die Struma maligna ganz anders unterteilt und sortiert als es in Mitteleuropa der Fall ist. Man unterteilt die Schilddrüsenmalignome einerseits nach klinischen Gesichtspunkten und andererseits nach histologischen Erscheinungsformen. Man versuchte die vielgestaltigen histologischen Erscheinungsbilder ausführlich zu erläutern. Das große Interesse an dieser Erkrankung (Struma maligna) erklärt sich in den umfangreichen Forschungsberichten.

Wenn man dieses ganze Arbeitsgebiet und seine Möglichkeiten in Betracht zieht mit anderen Neoplasmen des menschlichen Körpers, kommt man zu der Tatsache, daß die Forschung auf diesem Gebiet gering ist, wie eine Statistik der amerikanischen Krebsgesellschaft aufweist (Sloan und Frantz).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die bisher im Schrifttum mitgeteilte Literatur über Struma maligna zusammenzustellen.

Anatomie der normalen Schilddrüse

Die Schilddrüse liegt am Hals und ist ein ungefähr hufeisenförmiges, 20 - 30 g schweres Organ, an dem man 2 Seitenlappen, Lobus dexter und sinister, und eine Verbindungsbrücke dieser beiden Seitenlappen, den Isthmus, unterscheidet.

Der Isthmus zieht quer über die Luftröhre (2. - 4. Trachealknorpel) hinweg und ist beim oberen Luftröhrenschnitt (Tracheotomia superior) zu beachten. Von ihm kann in einzelnen Fällen ein schmaler Fortsatz ausgehen, Lobus pyramidalis, und bis zur Höhe des Zungenbeinkörpers aufwärtssteigen. Die Seitenlappen der Schilddrüse liegen der Luftröhre an und reichen bis zum Schildknorpel empor. Vorne sind sie von den unteren Zungenbeinmuskeln bedeckt, an ihrer dorsalen Seite bedingt die A. carotis communis eine tiefe Furche.

Die Schilddrüse ist in eine doppelte bindegewebige Hülle eingeschlossen: die Schilddrüsenkapsel, Capsula fibrosa, die das Drüsengewebe überzieht, und weiter außen die Fascia thyreoidea.

Von der Kapsel dringen bindegewebige Septen zusammen mit Nerven und Blutgefäßen in das Innere des Organs ein. Das Parenchym der Schilddrüse besteht aus sehr verschieden großen, rundlichen Bläschen, den Follikeln, deren Wand von einem einschichtigen kubischen Epithel gebildet wird. Das Sekret dieser Follikelzellen, das Kolloid, erfüllt als eine mehr oder minder eiweißreiche Flüssigkeit die Follikel. In ihm wird das Hormon des Organs, das Thyroxin, gespeichert und nach Bedarf an das Blut abgegeben.

Die Schilddrüse ist durch einen großen Gefäßreichtum ausgezeichnet. Nicht weniger als vier, bisweilen sogar fünf Arterien (2 Aa. thyreoideae inferiores aus der A. Subclavia 2 Aa. thy. supp. und in ca. 10 v.H. der Fälle 1 A. thyreoidea ima aus dem Arcus aortae) versorgen sie mit Blut (VOSS).

Histologie und Funktion der normalen Schilddrüse

=====

Die Schilddrüse besteht aus Bläschen (Follikeln) sehr verschiedener Größe (50 - 500 μ), zwischen denen auch einzelne Zellen und Zellgruppen (parafollikuläre Zellen) liegen. Das Epithel der Follikel ist meist mittelhoch, kann er je nach dem Funktionszustand auch zylindrisch oder abgeflacht sein. Die Bläschen sind von einer jodhaltigen homogenen Masse, dem sogenannten Kolloid, erfüllt, das im eingedickten Zustand mit Eosin stark abfärbbar ist, während das junge Kolloid chromophob erscheint. Der Oberfläche des Epithels sitzen nicht selten helle Vakuolen auf, die ausgepreßte Sekretröpfchen darstellen. In den Präparaten ist das Kolloid oft geschrumpft und füllt den Inhalt der Bläschen nicht mehr ganz aus. Das Kolloid enthält das Schilddrüsenhormon, das Thyroxin, ohne aber mit diesem identisch zu sein. Nicht alle Schilddrüsenbläschen befinden sich im gleichen Funktionszustand, so daß ihr Aussehen wechselnd sein kann. Die Schilddrüse ist außerordentlich gut mit Blut versorgt. Die weiten Kapillaren, welche die Follikel als dichtes Netz umspinnen, liegen größtenteils über der Basalmembran den Epithelzellen unmittelbar an und können bei besonders aktiven Schilddrüsen auch in das Epithel oder in die Follikelrichtung hinein vordringen. Die Arterien und Venen enthalten muskulöse Sperrwülste, so daß die Blutzufuhr dem jeweiligen Blutbedarf und der Leistung des Organes angepaßt werden kann, während andererseits durch Drosselung des Abflusses eine Blutstauung im Kapillargebiet hervorgeufen wird.

Das Thyroxin wird hauptsächlich an der basalen Seite der Zelle abgegeben und gelangt in die Blut- und Lymphkapillaren. Ein Teil des gebildeten Thyroxins wird an der freien Fläche der Zelle ausgeschieden und im Kolloid als Vorrat gespeichert, der in Zeiten des Bedarfes mobilisiert und resorbiert werden kann. Bei der Rückresorption erfolgt eine Verflüssigung des Kolloids, das von den Zellen aufgenommen und rückläufig wieder an den

Säftestrom abgegeben wird. Dieser Vorgang ist in der Regel von einer starken Hyperämie und Vergrößerung der Zellen, die Mikrovilli ausbilden und reichlich Vakuolen enthalten, begleitet.

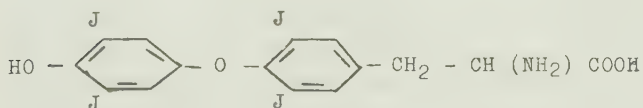
Die Schilddrüse hat eine sehr vielseitige Funktion. Sie beeinflußt die ganze Persönlichkeit und das Temperament des Individuums. Das Thyroxin steht in Beziehung zum Stoffwechsel, bestimmt den Grundumsatz, erregt das sympathische Nervensystem und fördert in Zusammenarbeit mit der Hypophyse das Wachstum. Bei Unterfunktion, die nicht selten mit einer Vergrößerung der Schilddrüse (Kropf) einhergeht, welche durch eine starke Kolloidvermehrung bedingt ist, fällt der Stoffwechsel ab; Wasser und NaCl werden im Gewebe festgehalten. Die verringerten Verbrennungsprozesse äußern sich in einem Absinken der Körpertemperatur. Von seiten des Nervensystems fällt eine gewisse Unempfindlichkeit auf, verbunden mit träger Darmtätigkeit und Pulsverlangsamung. Das Längenwachstum wird gehemmt und die Entwicklung der geistigen Fähigkeit stark beeinträchtigt, so daß es zum kretinistischen Zwergwuchs kommt. Nach Wegnahme der Schilddrüse kann zwar das Leben des Individuums weiterbestehen, jedoch kommt es zu einem körperlichen und geistigen Siechtum und zu dem Verlust der Regelung der Körpertemperatur (WATZKA).

Das Hormon der Schilddrüse

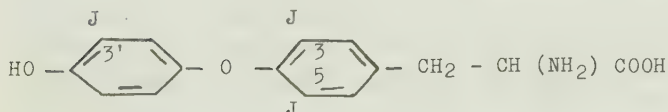
Vorkommen und Physiologie. Die Schilddrüse ist bei allen Wirbeltieren vorhanden, ihr Durchschnittsgewicht beträgt beim Menschen etwa 30 g. Sie besteht aus sehr vielen kleinen Follikeln, die mit dem typischen Sekret der Schilddrüse, dem Kolloid, angefüllt sind. Es waren zunächst klinische Erfahrungen, die dazu geführt hatten, die Entstehung gewisser Krankheiten mit einer Unter- oder Überfunktion der Schilddrüse zu verbinden und erfolgreiche Behandlungen mit Schilddrüsenextrakten durchzuführen.

Eine Vergrößerung der Schilddrüse (Kropf, Struma) beim Menschen kann sowohl mit herabgesetzter als auch mit gesteigerter Drüsen-tätigkeit verbunden sein. Wird Schilddrüsensubstanz an Amphibien-larven verfüttert, so tritt starke Beschleunigung der Metamor- phose unter gleichzeitigem Wachstumsstillstand ein.

Unter dem Begriff "Schilddrüsenhormon" kann nicht eine einzige Substanz verstanden werden, sondern eine Gruppe von Stoffen, die für alle physiologischen Vorgänge verantwortlich ist (SALTER). Es handelt sich dabei um Thyreoglobulin, das charakteristische Protein des Drüsenkolloids, um dessen verschiedene Abbauprodukte bei milder Hydrolyse, wie jodhaltige Peptide, und um die Produkte energischer Thyreoglobulinspaltung, wie Thyroxin und Trijod- thyronin (HEUSNER).



Thyroxin



3, 5, 3'-Trijodthyroxin

Geschichte der Kropfforschung

Die Kropfkrankheit ist schon seit frühester Zeit bekannt, da sie meist auffallende und entstellende Veränderungen der Halsform verursacht. So war in Indien der Kropf bereits vor 4000 Jahren endemisch und wurde mit einem Beschwörungsvers zu heilen versucht. In den Mittelmeerländern dagegen schien er nur sporadisch aufzutreten zu sein, da im Corpus hippocraticum keine sicheren Mitteilungen über Kropfendemien überliefert sind. Die Römer kannten den Kropf, den "tumidum guttur" oder die "bronchocele" und sein gehäuftes Auftreten im Alpengebiet gut und bemerkten auch die Zunahme des Halsumfanges während der Menstruation und Gravidität.

Die ersten ausführlichen Berichte stammen jedoch erst aus dem 16. Jahrhundert. Paracelsus (1493 - 1541) vermutete einen Zusammenhang zwischen Kropf und Kretinismus, da ihm in den Kropfgegenden gehäufte Kretins auffielen. R. Colombo (1516 - 1559), anatom in Rom, grenzte als erster die Schilddrüse von den übrigen Halsorganen ab. T. Wharton (1610 - 1673) beschrieb 1664 den drüsigen Aufbau dieses Organs und nannte es Glandula thyreoidea. Der Begriff "Struma", den wir heute als Definition der Schilddrüsenschwellung verwenden, wurde erst 1790 von K.G. Kortum eingeführt.

Zeitweilig beschäftigten sich die großen Schweizer Ärzte J.G. Zimmermann (1728 - 1795), J.J. Scheuchzer (1672 - 1733) sowie A.v. Haller (1708 - 1777) mit dem Kropfproblem. Da keine wichtigen Resultate erzielt wurden, trat es in den Hintergrund, bis sich gegen Ende des 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts wieder stärkeres Interesse zeigte, angeregt durch H.B. de Saussure (1740 - 1799). Er wurde auf seinen Reisen in die Alpen auf Kropf und Kretinismus aufmerksam und schildert seine Beobachtungen in eindrucksvoller Weise. Seine Studien waren von Einfluß auf namhafte italienische (Malacarne), französische (Fodere und Carbonnieres) und deutsche Forscher (Ackermann, Wenzel und Iphofen).

Die Entdeckung der Wirkung des Jods auf die kropfig entartete Schilddrüse durch Coindet 1820 in Genf belebte die Kropfforschung stark. Lugol wurde zu seinen Untersuchungen angeregt. Hunziker und Eggenberger forderten die Jodprophylaxe auf dem Wege der Kochsalzjodierung. Troxler schlug die Anfertigung einer Kropfkarte vor, was erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts durch H. Bircher und zu Beginn des 20. Jahrhunderts durch Stiner verwirklicht wurde.

Die Behandlungsmethoden des Kropfes eilten, gestützt auf eine überlieferte Emirie, den physiologischen und pathologischen Erkenntnissen weit voraus. Der Wiener Chirurg E. Albert (1841 - 1900) äußerte sich in seinem Lehrbuch der Chirurgie (1881) in folgender Weise: "Während der Physiologie der Schilddrüse in einer wer weiß wie entfernten Zukunft liegt - man findet es kaum begreiflich, daß die Funktion eines Organes, dessen mittleres Gewicht 30 bis 50 g beträgt, noch vollkommen unbekannt ist - reicht die Geschichte ihrer Chirurgie ins graue Altertum zurück."

Zu dieser Zeit waren aber die Fundamente für die moderne Endokrinologie durch C. Bernhard (1813 - 1878), M. Schiff (1823 - 1896), T. Addison (1793 - 1860) und Ch. Brown-Sequard (1818 - 1894) schon geschaffen.

Anfang des 19. Jahrhunderts wurde vereinzelt beobachtet, daß der Verlust der Schilddrüse keineswegs gleichgültig ist. Die Arbeiten von A. Cooper, A. Lacauchie, H. Bardeleben und M. Schiff, der die ersten Schilddrüsenoperationen bei Tieren vornahm, wiesen auf Grund von Tierexperimenten auf die Gefahren der totalen Schilddrüsenentfernung hin, wurden aber nicht weiter beachtet. Die Chirurgen maßen der Schilddrüse überhaupt keine physiologische Bedeutung zu. Ein Problem sahen sie nur in der Überwindung der technischen Schwierigkeiten. Als schließlich Narkose, Anti- und Asepsis und bessere Methoden der Blutstillung entdeckt wurden und so die Kropfchirurgie einen Aufschwung erlebte, erstrebten die Chirurgen ein immer radikaleres Vorgehen, ohne die furchtbaren Folgen zu ahnen. Zu den Bahnbrechern

der Kropfchirurgie gehörten Billroth, Rose, Wölfler, Socin, Krönlein und vor allem Reverdin in Genf und Kocher in Bern. 1882/3 bemerkten die beiden letzteren bei früher operierten Patienten kretinoide Veränderungen, die Kocher "Cachexia strumipriva" nannte, und die sie als Folge der Totalexstirpation der Schilddrüse deuteten. Andere Forscher hingegen suchten die Ursache der Veränderungen in Nervenverletzungen, wieder andere erklärten die kretinoide Entartung als unabhängig von der Operation und wollten durch Experimente die lebensunwichtige Funktion der Schilddrüse beweisen.

Mit besonderem Eifer widmeten sich Langhans, de Quervain, A. Kocher und später Wegelin dem Kropfproblem. Langhans und Wegelin gebühren vor allem Verdienste in der Kropfhistologie.

Die Entdeckung des Jods in der Schilddrüse 1895 durch Baumann öffnete ein neues Forschungsfeld. Oswald gelang 1899 die Isolierung des Thyreoglobulins aus der Schilddrüse und Kendall 1914 die Reindarstellung des Schilddrüsenwirkstoffes.

Reverdins und Kochers Entdeckung führte dazu, daß die Total-exstirpation der Schilddrüse nur bei maligner Entartung ihre Berechtigung erhielt. Billroth, Wölfler, Mikulicz, Krönlein, H. und E. Bircher, Roux und Kocher selbst kombinierten nun die Enukleationsmethode Socins mit der partiellen Resektion der Struma. Schiffs Schüler Cristiani gelangen 1904 erstmals erfolgreiche subcutane Schilddrüsentransplantationen von Mensch zu Mensch mit gleichzeitiger oraler oder parenteraler Unterstützung mit Schilddrüsenwirkstoff. Bei der Schilddrüsenmedikation traten jedoch Erscheinungen auf, die mit dem Morbus Basedow in Zusammenhang gebracht wurden. Die thyreogene Theorie der Basedow-Erkrankung wurde durch Rehn 1884, Möbius 1887, Revilliod und A. Kocher noch weiter ausgebaut. (S.SCHUH-MACHER : 22).

Pathogenese

=====

Eine weitgehende Klärung der Pathogenese der Struma maligna brachte die experimentelle Kropfforschung. BIELSCHOWSKY, MONEY, PAWSON und andere fütterten Ratten mit Thiouracil, das bekanntlich den Einbau des Jods in das Thyroxin hemmt. Wie sie beweisen konnten, kam es durch die vermehrte TSH-Ausschüttung der Hypophyse zu einer diffusen Hyperplasie der Schilddrüse. Im weiteren Verlauf bildeten sich dann Adenome und aus diesen z.T. Carcinome. Die Carcinome waren in ihrem Wachstum zunächst TSH-abhängig, wurden aber durch Transplantation auf andere Tiere autonom.

Daß dieselbe Art der Genese der Struma maligna auch für den Menschen zutrifft, zeigen zwei Basedow-Patienten von WALTHARD, bei denen sich nach langer Thiouracil-Behandlung ein Schilddrüsenmalignom entwickelte. Wie Thiouracil so bewirken auch andere Thyreostatica eine vermehrte TSH-Produktion, ebenso Jodmangel und jeder Ausfall von funktionstüchtigem Schilddrüsengewebe, z.B. schwere Entzündungen oder eine Strumektomie.

Neben dem erhöhten TSH-Spiegel scheint allerdings zur Carcinomentwicklung noch ein zusätzlicher carcinogener Stoff nötig zu sein. Vermutlich ebenfalls über den Wachstumsreiz des vermehrten TSH können zuerst nur langsam wachsende Carcinome durch Erhöhung der funktionellen Anforderungen an die Schilddrüse in Gravidität, Pubertät und Klimakterium einen rapiden Verlauf nehmen.

So wird verständlich, daß sich auf dem Boden chronischer Strumitiden in Anwesenheit eines carcinogenen Agens eine Struma maligna entwickeln kann, wenngleich das selten vorkommt. Häufiger sieht man eine sekundäre Entzündung als Reaktion des Gewebes auf das Carcinom. Umstritten ist, aus welchen Formen der chronischen Entzündung Carcinome, aus welchen Sarkome hervorgehen können. Nach Ansicht RYVARENS führen die Strumitis RIEDEL und die Strumitis DE QUERVAIN immer nur zu Carcinomen, da der dauernde Wechsel von Zerstörung und Regeneration schließ-

lich zu Epithelmetaplasien und zu einer malignen Fehlregeneration des Epithels führen. Aus einer Struma HASHIMOTO können seiner Meinung nach nur Reticulosarkome oder Lymphosarkome entstehen, da hier Epithelmetaplasien nicht beobachtet werden. Dagegen berichtet SCHLICKE über gehäuftes Vorkommen von Carcinomen in der Struma HASHIMOTO: von 103 Fällen 8,7 % Carcinome, und nach SCHERER entwickeln sich aus einer Strumitis RIEDEL öfter Sarkome als Carcinome.

Nicht geklärt ist der Einfluß der Röntgenbestrahlung im Kindesalter auf die Carcinomentstehung. Seit DUFFY und FITZGERALD 1950 über 10 Fälle von Struma maligna bei Kindern berichteten, die 4 - 18 Jahre vorher wegen Thymusvergrößerung, Keuchhusten, Bronchitiden usw. mit Röntgen-Dosen von 200 - 300 r bestrahlt worden waren, ist diese Frage viel diskutiert worden. CLARK fand 13 Schilddrüsenkarzinome unter 100 000 in der Jugend oder Kindheit bestrahlter Personen. CRILE jr. berichtete über 14 kindliche Schilddrüsenkarzinome, von denen 11 vorher bestrahlt worden waren. Nach Ansicht dieser Autoren spricht auch die Zunahme der Struma maligna bei Kindern für eine Bedeutung der Bestrahlung. Die Gegener (UHLMANN, GARLAND, WARREN et al.) führen an, daß die Zahl der kindlichen malignen Strumen nicht proportional der Zahl der Bestrahlungen zugenommen habe.

Sie erklären die Zunahme dadurch, daß heute Strumen bei Jugendlichen häufiger als früher operiert und histologisch untersucht werden.

Aetiologie =====

Über die Ursache des Schilddrüsenkrebses ist ebenso wenig bekannt wie über die Aetiologie der Carcinome überhaupt.

Wir kennen nur praedisponierende Momente.

Seit Jahrzehnten messen sehr viele Autoren den schon vorher bestehenden, gutartigen Strumen bei der Entstehung von Schilddrüsenmalignomen eine große Bedeutung zu. (GOHRBANDT, GATTIG, DACKSON, GRAHAM, LAHEY und WARREN, RICHARD).

Das beschriebene Vorkommen von Carcinomen in praeexistenten, nicht toxischen Kropfknoten variiert von 5,6 % (LAHEY, HARE und WARREN) bis zu 17,1 % (COLE, SLAUGHTER und ROSSITER) und bei Solitärknoten von 9 % (ANGELN und BRADFORD) bis zu 33 % (CATTEL und COLCOCK). Bei A. GRAHAM erreichen die Zahlen sogar eine Höhe von 90 %.

WINSHIP führt diese enorme Variationsbreite bei den Angaben der Prozentzahlen einmal auf ein ungenaues klinisches Unterscheiden zwischen einzelnen und multiplen Schilddrüsenknoten zurück, zum anderen wird die Schwierigkeit, Frühcarcinome von Adenomen zu differenzieren, dafür verantwortlich gemacht. Er hält die früher in der Literatur angegebenen Prozentzahlen für wesentlich zu hoch.

WINSHIP und CHASE, SAXEN sowie BAX zeigen jedoch anhand von Übersichten auf, daß das Schilddrüsenmalignom gleichmäßig über alle Gebiete verbreitet ist, und daß keine Beziehungen zu Kropfregionen bestehen.

THALMANN fand 1954, daß das Krebsleiden in den letzten 40 Jahren unverändert häufig vorkommt, obwohl durch den Gebrauch von jodhaltigem Speisesalz das Auftreten von Strumen zurückgedrängt werden konnte.

Im Gegensatz zu den Statistiken von SOKAL stimmen die Kliniker darin überein, daß der Schilddrüsenkrebs selten mit einer Thyreotoxikose vergesellschaftet ist. Bösartige Tumoren werden nur in 1 % der Fälle von toxischen Strumen gefunden.

1960 stellt LINDSAY nochmals ausdrücklich fest, daß die wissenschaftlichen Ergebnisse der neuesten Zeit aufgewiesen hätten, daß wenige Schilddrüsenmalignome in praeexistenten, gutartigen Schilddrüsenknoten entstehen. Er führt aus, daß die meisten Krebse der Schilddrüse als Knoten - sehr häufig in der Einzahl vorkommend - in Erscheinung treten, aber das Auffinden von wechselnden Prozentzahlen von bösartigen Geschwülsten in Knotenkröpfen beweisen nicht, daß Schilddrüsen-carcinome von gutartigen Knotenstrumen ausgehen. Auch dürfte man daraus nicht folgern, daß die weitgehende Resektion von Knotenkröpfen im Großen später die Entwicklung von Schilddrüsenmalignomen verhindern würde. Von Patient zu Patient müsse der Arzt entscheiden, welcher Knotenkropf chirurgisch angegangen werden solle; Knotenkröpfe bei Kindern, jungen Menschen oder älteren Männern müßten als äußerst malignomverdächtig angesehen werden.

SLOAN und FRANTZ weisen daraufhin, daß alle Pathologen gutartige Adenome mit einem einzelnen Tumorherd von unterschiedlicher, histologischer Natur innerhalb der Kapsel gesehen haben. Manchmal erscheint dieser Tumorherd benigne, manchmal wird er für maligne gehalten, oder er erweist sich als bösartig durch seine Metastasenbildung "potentiell maligne".

Nach LINDSAY kann die Hashimoto Struma nach Auftreten einer ausgesprochenen, epithelialen Proliferation ein praemaligner Prozeß sein. Ferner ist die Frage umstritten, ob Kobaltchlorid, das bei der Therapie von Anaemien seine Anwendung findet, eine kropferzeugende Wirkung und einen eventuellen carcinogenen Effekt besitzt (WINSHIP, JAIMET und THODE).

Die gleichen Wirkungen schreiben HALVERSON, ZEPPLIN und HART auch einer sojabohnenreichen Diät zu; wie tierexperimentell nachzuweisen, soll diese auch bei Kindern zur Kropfbildung führen.

WHINSHIP hält es für wahrscheinlich, daß die Schilddrüsenvergrößerungen, die nach Verabreichung beider Substanzen vereinzelt zu beobachten waren, lediglich nicht toxische Hyperplasien der Kindheit sind.

KLINCK stellt 1955 fest, daß die Wirkungen, die man dem Kobalt und der Sojabohne zuschreibt, für den Menschen nicht erwiesen sind.

Als potentieller Faktor für die Entstehung eines Schilddrüsen-neoplasma in der Kindheit und Jugend wird eine vorausgegangene Röntgenbestrahlung in der unmittelbaren Nachbarschaft der Thyreoidea wegen nicht maligner Erkrankungen angesehen. CLARK, wie auch SIMPSON, HEMPELMANN und FULLTER zeigten auf, daß eine bedeutende Zahl dieser bestrahlten Patienten später an Schilddrüsenkrebs oder an Leukaemie erkrankten.

Bei annähernd 20 % der Kinder mit Schilddrüsenkrebs fand WINSHIP in der Vorgeschichte eine Röntgenbestrahlung von Hals und Brust wegen einer vergrößerten Thymusdrüse.

Besonders eindrucksvoll ist dies aus dem Vergleich der Mortalitätswerte für die Schilddrüsenneoplasmen in England und den USA zu ersehen, wobei die erhöhte Mortalität vor dem 30. Lebensjahr in den USA auf eine umfangreichere Verwendung der Strahlentherapie im Kindesalter - insbesondere bei Thymushyperplasie - zurückgeführt wird (FRANKE, BÖRNER).

Im Erwachsenenalter dagegen konnten trotz zahlreicher Untersuchungen nur in Einzelfällen Beziehungen zu einer vorausgegangenen Strahlenbehandlung der Halsregion gefunden werden. Dies dürfte im wesentlichen darauf zurückzuführen sein, daß das ruhende, lediglich sezernierende Epithel im Erwachsenenalter viel weniger strahlensensibel ist als das proliferierende Schilddrüsengewebe des Kindes.

1961 jedoch stellte GARLAND eine Statistik zusammen, die 1780 Patienten umfaßte (meist Kleinkinder und Kinder, die zwischen 1939 und 1961 mit Röntgenbestrahlungen auf Kropf, Hals und Brust behandelt worden waren). In dieser Serie wurde bis 1961 nur ein Fall von Schilddrüsenkrebs bekannt.

GARLAND kommt aufgrund dieser Statistiken zu der Folgerung, daß ein ätiologischer Zusammenhang zwischen Röntgenbestrahlung des Hals- und Brustbereiches und Schilddrüsenkarzinom nicht als bewiesen angesehen werden kann.

Struma maligna als Strahlenschädigung?

=====

Es wurde vor allem im amerikanischen Schrifttum die Frage aufgeworfen, ob die Zunahme von kindlichen malignen Strumen (CLARK; ROONEY und POWELL) nicht ihre Erklärung in einer Röntgenbestrahlung im Kindesalter hat. CLARK berichtet über eine Serie von 15, MOORE und MC KENZIE von 6 kindlichen Schilddrüsenkarzinomen mit vorausgegangener Röntgenbestrahlung der oberen Brust- bzw. Halsregion. DUFFY und FITZGERALD fanden unter 28 Fällen 10mal eine vorausgegangene Radiatio. NORRIS und POLLOCK können bei einem Drittel ihrer Kranken, UHLMANN bei 4 von 25 und BARON bei 6 von 7 Fällen eine vorherige Bestrahlung nachweisen. WINSHIPS Sammelstatistik enthält 334 erkrankte Kinder, von denen 20 % vorbestrahlt waren. In den letzten 30 Jahren sind insgesamt 121 Beobachtungen von Schilddrüsenkarzinomen im Kindesalter beschrieben worden, bei welchen als Ursache der Erkrankung eine Röntgenbestrahlung in früher Kindheit geltend gemacht werden konnte (QUIMBY, WERNER; BUCKWALTER, MEREDITH; MAJARAKIS; FETTERMANN; COHEN, HYMAN; JOB; WARREN, ALVICOURI, COLCOCK u.a.). Das dürfte etwa ein Drittel der bekanntgewordenen Erkrankungen an kindlichem Schilddrüsenkarzinom sein (nach ROONEY und POWELL).

Veranlassung zur Röntgenbestrahlung im frühkindlichen Alter gab in den allermeisten Fällen eine Thymushyperplasie. Der Rest verteilt sich auf entzündliche Lymphknotenschwellungen des Halses, Keuchhusten, Asthma und gutartige Larynxpapillome (CLARK; BERARD, ANDRE, PINEL). Die dabei jeweils verabreichten Dosen lassen sich aus den Veröffentlichungen nur teilweise entnehmen. Darunter werden solche zwischen 200 und 1400 r genannt (SIMPSON, HEMPELMANN; SALAÜN, PROT, GIRARD, PICARD; MOORE und MC KENZIE). Die Latenzzeit beträgt zwischen 5 und 18 Jahren (ROONEY und POWELL).

Katamnesen von 1052 Kindern, die in den letzten 27 Jahren wegen Thymushyperplasie bestrahlt wurden, werden von SIMPSON und HEMPELMANN mitgeteilt; von diesen Kindern bekamen 11 Schild-

drüsencarcinome, dagegen keines von ihren 1933 nicht bestrahlten Geschwistern. Diese Statistik macht den Zusammenhang zwischen Vorbestrahlung und Schilddrüsenkarzinom bei Kindern zumindest sehr wahrscheinlich.

Die eigene Gruppe von im Halsbereich bestrahlten Kindern ist zu klein für eine entsprechende Auswertung. Erkrankungen bestrahlter Kinder an Schilddrüsenmalignom sind uns nicht bekannt geworden.

Es ist sicher, daß die kindliche Brustdrüse viel strahlenempfindlicher ist als die des Erwachsenen. Ein ähnliches Verhalten muß auch für die Schilddrüse angenommen werden. Jedenfalls fand sich kein Anhalt dafür, daß die Schilddrüse von Erwachsenen durch therapeutische Röntgendosen zu einer gehäuften Carcinomentstehung neigt. QUIMBY und WERNER sowie DUFFY untersuchten Erwachsene, die wegen Hyperthyreosen bestrahlt worden waren und beobachteten dabei kein vermehrtes Auftreten von Thyreoidea-Malignomen. GOOLDEN teilt allerdings zwei Beobachtungen an Erwachsenen mit, die mit 18 bzw. 28 Jahren Röntgenbestrahlungen der Halsgegend erhielten und mit 36 bzw. 69 Jahren an einem Thyreoidea-Carcinom erkrankten. WILSON, KILPATRICK, ECKERT, CURRAN, JEPSON, BLOMFIELD und MILLER berichten gemeinsam über einen 26jährigen Patienten.

Immerhin erscheint eine Überprüfung dieser in der Literatur bisher nur wenig berücksichtigten Frage an dem eigenen Patientengut der Struma maligna berechtigt.

Vorkommen

=====

Die Struma maligna macht nur einen verhältnismäßig geringen Teil aller bösartigen Geschwülste aus. Ihr Vorkommen zeigt sich deutlich abhängig von der Verkropfung der betreffenden Gegend. Schon DE QUERVAIN sagte: "Die Landkarte der Struma maligna ist das Abbild derjenigen des endemischen Kropfes".

Für endemische Gebiete wird ihre Zahl mit 2,5 - 4 % aller Carcinome angegeben, für nichtendemische mit 0,4 - 0,5 % (WERNER). Ein ähnliches Verhältnis zeigen auch die Zahlen, die den Anteil der Struma maligna unter den Strumektomien angeben: Hamburg (BORDASCH) 1,8 %, amerikanische Angaben 2,7 %, schweizer Angaben 6 - 8 %. Unter dem Sektionsmaterial wurde sie in Berlin in 0,1 %, nach amerikanischen Statistiken in 0,1 %, in Bern in 1 % als Todesursache gefunden (BANSI).

Die größere Häufigkeit in Endemiegebieten führte zu dem Schluß, daß sich die Struma maligna bevorzugt auf dem Boden eines Knotenkropfes entwickelt (FIEDLER, SAEGESSER, ZAUNBAUER). Nach überzeugenden Untersuchungen von SOKAL entartet der Knotenkropf in 0,3 % der Fälle. Das solitäre Adenom wird als zweifach so carcinogen angesehen, als der multinoduläre Kopf. In toxischen Adenomen soll sich ein Carcinom nur selten entwickeln. Eine geringe Zahl Autoren (CRILE, SLAUGHTER) vertritt die Meinung, daß sich das Schilddrüsen-Malignom überwiegend aus normalem Schilddrüsenengewebe entwickelt (CRILE 80%). Dazu ist zu sagen, daß in vorwiegend nichtendemischen Gebieten wie in Amerika und England die papillären Carcinome vorherrschen, die in der Tat meist aus normalem Schilddrüsenengewebe hervorgehen. Für endemische Gebiete kann dagegen nicht bezweifelt werden, daß die Mehrzahl der Carcinome sich aus einem Adenom entwickelt.

Malignitätsbestimmung

Die geschilderten Schwierigkeiten der Diagnostik hören nun keineswegs bei der Ortsbestimmung auf. Wie schon aus den vorstehenden Ausführungen entnommen werden konnte, bereitet auch die Bestimmung der Malignität erhebliche Schwierigkeiten. Die Ansichten gehen darüber weit auseinander, was als maligne angesehen werden soll. In der histologischen Struktur der Knoten sind keine Anhaltspunkte der Malignität gegeben. Gilt als Kriterium das biologische Verhalten, dann ergeben sich Schwierigkeiten in der Definition der Tumoren. Oben wurde dargelegt, daß aus der Tatsache der Heterotopie weder dieses Gewebe als bösartig angesehen werden kann noch das des "Primärtumors". Die Heterotopie ist nicht abzuleiten von einem Primärtumor, sondern von Gewebsdegenerationen, sei es mit oder ohne Tumor bzw. Knotenbildungen. Außer der Heterotopie ist kein Kriterium im biologischen Verhalten der Knoten anzuführen, das zur Diagnose "bösartig" zwänge.

WOODRUF schließt sich der Meinung von KING und PEMBERTON an, die die Halsknoten als Lymphknotenmetastasen entsprechender Veränderungen in der Schilddrüse auffassen, welche oft nur sehr klein und wenige mm im Durchmesser aufwiesen. Die Kapsel würde nicht infiltriert oder etwa durchbrochen, und der Tumor wüchse langsam. HAZARD berichtet über 56 Tumoren der Schilddrüse, 1,5 cm groß oder kleiner, von denen 23 % Lymphknotenmetastasen gemacht hätten. In der Schilddrüse wachsen sie scharfrandig, mit und ohne Kapsel, teils auch infiltrierend. Sie waren von papillärem Bau. WOOLNER et al. bezeichnen die kleinen Schilddrüsentumoren also okkulte Carcinome, die teils nur zufällig gefunden würden. Von 140 Fällen wiesen 58 Metastasen auf, die ungewöhnlich gut operativ heilbar gewesen seien und von denen keiner der Patienten aus Gründen des Carcinoms gestorben sei. Die Überlebenszeiten betrugen bis zu 30 Jahre. Bei Patienten ohne Metastasen fanden sie die gleichen Verhältnisse, und es gäbe nichtoperierte Fälle, die bis zu 32 Jahre noch hätten verfolgt werden können. Es wird betont, daß histologisch keine Regeln über Beziehungen von

okkulten Carcinomen mit oder ohne Metastasen zu den Schilddrüsenstörungen aufgestellt werden könnten. Die Geschwulst müsse einen besonderen Charakter haben. WALT et al. zitieren Literaturangaben, nach denen kleinzellige Tumoren in 3 - 18 % der Fälle vorkommen, teils mit langer Überlebensdauer. WELTI et al. fanden bei 8000 Kropfoperationen 233 Krebse (2,9 %), deren verschiedene Formen mitgeteilt werden. 184 hatten eine Überlebenszeit von mehr als 6 Jahren, in 138 Fällen, bei denen ein Kropf schon 5 Jahre vor dem Umschlag in Malignität bestand, konnte noch eine Weiterentwicklung und klinische Manifestierung des Krebses verhindert werden. NISHIYAMA et al., die Carcinome von Jugendlichen und Adoleszenten untersuchten, kommen zu dem Schluß, daß keine Beziehungen von histologischem Bau und Überlebenszeit gegeben sei, so daß eine Prognose nicht gestellt werden könnte. Dies sei eher aus der Größe des Primärtumors und der Anzahl der Metastasen zu beurteilen, da manchmal die Beschwerden schon bis zu 10 Jahren vor der ersten Behandlung vorhanden gewesen seien. Histologisch sei in 72 % der Fälle eine Neubildung von papillärem oder follikulärem Bau vorhanden gewesen. Vorwiegend papilläre Strukturen fanden JOHNSON und SAHA, die nach ausdrücklicher Festlegung des gutartigen Charakters dieser "Metastasen" primärer Schilddrüsenkarzinome sich dafür aussprechen, daß man den Ausdruck laterale aberrierende Schilddrüse für diese Art der Gewebersprengungen am Hals fallen lassen könnte.

Ausführlicher befassen sich NASSIF et al. mit Schilddrüsentumoren von 3 bis 20 mm Größe, die nur bei gründlicher Untersuchung in Adenomen oder unverdächtigen Schilddrüsen versteckt gefunden würden und auffällige, maligne Strukturen besäßen. Der Tumor habe das Aussehen eines fibrösen Degenerationsherdes mit ubiquitärem Sitz unter Bevorzugung der Kapsel; er sei derb und unregelmäßig und histologisch vom Aussehen eines papillären Adenocarcinoms mit reichlicher Bindegewebsentwicklung, manchmal mit Kalkablagerung und psammösen Strukturen. Wand und Lichtung von Gefäßen sowie die Bindegewebs-

kapsel seien infiltriert. Der Tumor entwickle sich langsam, mache keine Rezidive, sondern nur laterale Lymphknotenmetastasen. Dieser Spezialtyp der Schilddrüsencarcinome wird als sklerosierendes okkultes Epitheliom bezeichnet. HOWARD fordert, die irreführende Bezeichnung laterale aberrierende Schilddrüse aufzugeben, weil es sich bei den außerhalb der Schilddrüse am Hals aufgefundenen Knoten aus Schilddrüsengewebe um Metastasen von primären Schilddrüsentumoren in zervikale Lymphknoten handele, wobei Primärtumoren und Metastasen immer auf der gleichen Seite zu finden und histologisch von gleichem Bau seien.

JUDMAIER teilt 7 Fälle metastasierender Strumen mit gutartigem histologischem Bild, ohne Nachweisbarkeit eines bösartigen Primärtumors in der Schilddrüse, mit. Neben diesem histologischen Merkmal wird zur Charakterisierung eines metastasierenden Adenoms noch sein mindestens 5jähriges Bestehen ohne Störung des Allgemeinbefindens (Kachexie usw.) verlangt. Endlich geben WOZENCRAFT et al. 5 Entscheidungsmöglichkeiten für die laterale aberrierende Struma an: 1. der Knoten besteht aus normalem Schilddrüsengewebe; 2. er besteht aus gutartigem Adenomgewebe, das aus präexistenten lateralen Schilddrüsenknoten hervorgegangen ist; 3. er stellt ein Carcinom dar, mit oder ohne Metastase im Schilddrüsenkörper; 4. es handelt sich um eine Carcinommetastase der Schilddrüse in aberriertem Knoten; 5. es liegt ein unabhängig voneinander in Schilddrüse und aberriertem Gewebe entstandenes Carcinom vor. Immer gibt es, allerdings oft nur mikroskopisch zu entdeckende Knoten an der Schilddrüse, so daß die metastatische Entstehung aus primären Schilddrüsenknoten für besser fundiert gehalten wird als die Theorie der latenten embryonalen Keimversprengung. ZIMMERMANN et al. sahen keine Abkunft von Krebsen aus prä-existenten Adenomen.

Diese kleine Leseprobe mag genügend Orientierung geben, einerseits über die Differenzen in der Auffassung vom Vorkommen lateralen Halsschilddrüsengewebes, andererseits von Art und Charakter dieser Bildungen. Sie werden meist als Metastasen bezeichnet, wobei aber immer wieder der oft weitgehend ausgereifte Bau, die oft lange Latenzzeit bis zum Manifestwerden, die gute Operabilität, die häufige Rezidivfreiheit, die lange postoperative Überlebenszeit und der seltene Exitus durch diese Wucherungen hervorgehoben werden. Diese Kennzeichen passen gar nicht zur Charakterisierung eines Carcinoms. Daher wurde oben die eigene Ansicht über diese Gewebsformationen entwickelt und sie als "thyreogene Follikulosen" bezeichnet. Dieser Ausdruck beinhaltet die Benignität dieser Bildungen und kommt ihrem Wesen sicher näher als der Name Carcinom. Für die Theorie der Ableitung aus Degenerationsherden der Schilddrüse mit oder ohne Knotenbildungen finden sich ebenfalls Literaturstützen. Wenn zweifellos die überwiegende Mehrheit dieser Formationen gutartig ist, so werden jedoch auch Fälle eindeutiger Umschläge in Malignität gemeldet. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, handelt es sich dabei um einen sekundären, zeitlich sich länger hinziehenden Umwandlungsprozeß. Das wirft die oben schon einmal gestreifte Frage auf, ob im heterotopen Gewebe die Neigung zur malignen Degeneration vielleicht größer sein könnte als im ortsgerechten.

Für den Diagnostiker aber hat die Frage den Vorrang, woran überhaupt Malignität, sei sie primär oder sekundär, erkennbar wird. SINCLAIR et al. sprechen von einem weiten Spektrum der Strukturen, das histologisch von normal bis undifferenziert reiche und dem auch die Funktion und Radiojodaufnahme entsprächen. BERTELSEN et al. erklären ohne Umschweife, daß mit heutigen diagnostischen Mitteln keine klinische Malignitätsdiagnose zu stellen sei, es sei denn in vorgeschrittenem Stadium. Von solch fortgeschrittenen Stadien sprechen offensichtlich GARNIER et al., wenn sie auf die sicheren klinischen Zeichen wie schnelle Vergrößerung, Verwachsung mit

der Umgebung und Konsistenzvermehrung hinweisen. Ähnliche Stellungnahmen finden sich bei den Histologen. Einbruch in Blut- und Lymphgefäße wird teils als sicheres Malignitätszeichen angesehen, teils aber soll er bedeutungslos sein (HORN et al.). ZIMMERMANN et al. halten den Gefäßeinbruch nicht für ein Prognostikum, da von 15 Patienten mit malignen Adenomen nur 2 am Krebs starben, die anderen bis zu 13 Jahren überlebten. Kapseldurchbruch und infiltrierend-destruierendes Wachstum gelten als sicherer Ausdruck der Malignität. Doch ist bei diesem Stande des Wachstums die makroskopische Beurteilung auch schon ausreichend, die nicht mehr der histologischen Bestätigung bedarf. Die funktionelle Diagnostik, mit Radiojod etwa, ist ebenfalls nicht verlässlich, da das Carcinomgewebe sich sowohl funktionstüchtig ausweist als auch völlig funktionslos sein kann. FITZGERALD et al. verabreichten 100 Schilddrüsenkarzinomen Radiojod und fanden in 46 Fällen eine Isotopenanreicherung. Je mehr Kolloid die Follikel enthielten, je reichlicher war ihr Gehalt an J 131. POCHIN et al. sahen höheren Radiojodgehalt in kleineren als in größeren Follikeln und halten dies für eine Folge der Verschiebung des Zell-Kolloidverhältnisses zugunsten der Zellen, die besonders in Carcinomen J 131 zwar aufnehmen, aber schnell abstoßen. MEYER teilt den gleichen Befund höheren Radiojodgehaltes in kleineren Follikeln mit, führt das aber auf Verteilungsschwierigkeiten infolge höherer Viskosität des Kolloids in großen Follikeln zurück. Im Epithel funktionstüchtiger Tumoren fand er autoradiographisch kein Jod. Es ließ sich ausschließlich paracellulär am oder im Kolloid nachweisen. DOERING ist der Ansicht, daß malignes Schilddrüsen Gewebe mit zunehmender Entdifferenzierung die Fähigkeit zur Radiojodspeicherung progressiv verliert. Weniger verbreitet ist wohl die Meinung von MYHILL et al., die die Schilddrüsenradiosensitivität lediglich abhängig sein lassen wollen von der Kropfgröße, unbeschadet der Struktur und Funktion.

Es kann aber nicht zweifelhaft sein, daß neben der histologischen Struktur noch andere Fakten bei der Jodanreicherung eine Rolle spielen. Im Neoplasma wie im normalen Schilddrüsengewebe werden trotz gleichen Kolloidgehaltes Follikel mit und ohne Anreicherung nebeneinander gesehen, was aber auf verschiedene Tätigkeitsphasen zurückgeführt werden kann. Da nur funktionstüchtiges Carcinomgewebe speichert, ist die Radiojodmethode auch kein verlässliches Diagnostikum der Malignität.

Wenn man nun die Literaturberichte studiert, so ergeben sich zweifellos auch echte Carcinomfälle. Besonders deutlich kommt dies in amerikanischen Berichten über kindliche Schilddrüsencarcinome zum Ausdruck. Nach RICKLES betragen sie allerdings weniger als 1 % aller Schilddrüsencarcinome. Im deutschen Schrifttum sind sie fast eine Rarität, wie auch WÖCKEL berichtet, der die Problematik dieser Tumoren behandelt. Es ist aber nicht das Alter, ob jugendlich oder erwachsen, das die Problematik ausmacht, sondern die Schwierigkeiten der histologischen Diagnostik, die in allen Lebensstufen bestehen. Schon WEGELIN bekannte, daß "die Bösartigkeit keineswegs an bestimmte morphologische Strukturen gebunden ist, sondern in der Hauptsache von biologischen, morphologisch oft nicht faßbaren Eigenschaften der Tumorzellen abhängt". Bei diesen Unsicherheiten ist es wohl selbstverständlich, daß die Zahlen über das Vorkommen von Schilddrüsensarkomen stark schwanken, und zwar von 0,025 % (SOKAL), 0,08 % (SILIPHANT et al.), 1 % (NADAL), 1,5 % (HEIMANN), 1,68 % (ROSS et al.), 4 % (SHALLOW et al.), 4,8 % (MORTENSEN et al.), 5 % (JACKSON), bis zu 8,5 % (BRULL). Diese Schwankungen beruhen vorwiegend auf der Einstellung der Untersucher, wobei allen die Schwierigkeiten klar sind, die auch nicht verschwiegen werden. WELIT et al. berichten über 8000 operierte Fälle von 1930 bis 1950 mit einem Krebsvorkommen von 2,9 %. In den 6 Jahren ab 1950 fielen 3000 Kropfoperationen an mit einer Häufigkeit von 7,7 % Carcinomen.

Interessant sind die Mitteilungen MAJARAKIS et al. Sie teilten ihr Material von 1429 Thyreoidektomien mit 5,2 % Gesamt malignität in 3 Gruppen auf und errechneten für die toxische Knotenstruma 1 %, für die diffuse toxische Struma 0,1 % und für die atoxische Knotenstruma 15,6 % Malignität. Zu ähnlichen Zahlen kommt BONDY, der bei der nichttoxischen uninodulären Knotenstruma auf 12 %, bei der nichttoxischen multinodulären Knotenstruma auf 5 % und bei der toxischen Knotenstruma auf 1 % Malignität kommt. Es ist fast selbstverständlich, daß je nach der gefundenen Prozentzahl die Untersucher eine verschiedene Meinung zur Frage der operativen Behandlung äußern. PITTMAN zitiert das Meinungsspendel, das von extremer chirurgischer bis zu extremer konservativer Behandlung ausgeschlagen habe, wobei auch die Statistiken der Malignität kritisiert werden, deren weit schwankende Zahlen auf ungleichem Ausgangsmaterial basierten. Lediglich 1 % der Knoten würde maligne entarten. WOOLNER et al. schlagen eine radikale chirurgische Behandlung vor, während SOKAL keine prophylaktische Entfernung der Knoten wegen drohender maligner Entartung für nötig hält. BEAHRs empfiehlt eine chirurgische Behandlung der symptomlosen Kröpfe aus der Überlegung der Risikoverteilung. Eine Operation sei praktisch risikolos, während die Möglichkeit der karzinomatösen Entartung, der Hyperthyreose oder der Verdrängungsbeschwerden nicht so sicher ausgeschlossen sei. RUSSEL et al. berichten von einem Anteil von 1,6 % Schilddrüsenkarzinomen am Gesamtkarzinommaterial einer Tumorspezialklinik in Texas.

Vergleicht man die Zahlen mit denen der Todesursachenstatistik, so ergibt sich 1 % Todesfälle auf das Konto des Schilddrüsenkrebses in der Gesamtheit der malignen Tumoren. Nach YAGAWA beträgt die Rate der Schilddrüsenkarzinome im Sektionsmaterial 0,4 %. Nur 0,13 % der Todesfälle an malignen Geschwülsten gehen auf das Konto bösartiger Schilddrüsentumoren. Man wird die wahre Rate des Kropfkrebsses natürlich

etwas höher einschätzen müssen als die Todesursachenstatistik ausweist, da sicherlich auch "echte Krebse" gelegentlich an anderen Erkrankungen ad exitum kommen. Die hohen Zahlen aber beweisen schlüssig, daß ein guter Teil diagnostizierter Krebse in Wirklichkeit keine Krebse sind, sondern in die Gruppe der "thyreogenen Follikulosen" (lateralen aberrierenden Schilddrüsen, metastasierenden Kolloidstrumen oder wie immer man sie nennen will) hineingehören. Man kann sich nicht der Auffassung anschließen, daß die "thyreogenen Follikulosen" a priori Carcinome seien, höchstens die Frage aufwerfen, ob die heterotopen Gewebformationen vielleicht sekundär besondere Anfälligkeiten für maligne Degeneration entwickeln könnten. Auch das erscheint keineswegs sicher, wenn man das histologische Verhalten berücksichtigt. YAGAWA hält die malignen Strumen des Kindes- und des Greisenalters überwiegend für primäre Carcinome, während die des mittleren Alters in der Mehrzahl ihre Matrix im Gewebe praexistenter Strumaknoten besitzen sollen. Schon vor einigen Jahren wurde auf das Problem aufmerksam gemacht (EICKHOFF 1951), daß operierte "Krebse" geheilt werden mit 10-, 20- oder 30-jähriger Überlebensdauer (WOOLNER et al.) und der Tod aus anderen Ursachen eintrat. RUSSEL et al. geben die postoperative Überlebensrate mit 80 % auffällig hoch an. YAGAWA hat Überlebenszeiten von 16 - 20 Jahren beobachtet. Man kann auch nur sehr widerstrebend von einem "Rezidiv" nach 24 Jahren sprechen. Die Alternativfrage, einen gutartigen Tumor oder einen langsam wachsenden, gutartigen Krebs anzunehmen, kann eigentlich so nicht gestellt werden. Zweifellos gibt es echte Krebse, die histologisch wie biologisch der vollen Definition eines Krebses entsprechen. Bei dem Schilddrüsengewebe aber handelt es sich in der Mehrzahl um Epitheliome und "thyreogene Follikulosen". Das Problem ist hier nicht die Kenntnis dieser Tumoren, sondern die Schwierigkeit ihrer Abgrenzung und die Erkennung ihrer Art. Ein kleiner Schritt auf dem Wege zur besseren Differentialdiagnose ist das Wissen um den Entstehungsvorgang der "thyreogenen Follikulosen", deren Quelle Degenerationsvorgänge in der Schilddrüse sind. Hier, wie oben dargelegt, von Metastasen zu sprechen, ist nur irreführend (Eickhoff, W.).

Gestaltwandel der Struma maligna

WALTHARD vom pathologischen Institut in Bern teilt 1963 mit, daß 25 Jahre nach Einführung der allgemeinen Jodprophylaxe des Kropfes eine Umschichtung in der morphologischen Zusammensetzung der malignen Struma zustande gekommen ist. Auf Kosten der hochmalignen Formen haben die weniger malignen Formen, insbesondere das Papillom und das großzellige Adenom, bei gleichbleibender Gesamtzahl stark zugenommen. Gegenüber früheren Untersuchungsberichten ist bei den weniger malignen Strumen das jugendliche Alter stärker beteiligt, wobei das weibliche Geschlecht überwiegt.

Sind nunmehr die beiden Hauptgruppen der Struma maligna beschrieben, so folgen jetzt die unbedingt malignen Formen, die im Untersuchungsgut die Zahl von 20 erreichen, somit 33 % ergeben. Ein Vergleich mit den Feststellungen des Mitarbeiters THALMANN aus dem Jahre 1954 läßt erkennen, wie sehr sich das Gesamtbild der malignen Strumen bis zum Jahre 1962 verändert hat. Wenn schon damals im Vergleich zur Zeit vor der Jodprophylaxe des Kropfes Papillom und großzelliges Adenom zugenommen hatten, so tritt dieser Wandel heute noch viel deutlicher zutage. In der Arbeit von THALMANN steht die wuchernde Struma Langhans immer noch zahlenmäßig an der Spitze der malignen Strumen, nunmehr ist sie vom Papillom und vom großzelligen Adenom weit überflügelt. Tab. 1 läßt den Unterschied erkennen:

Tabelle 1

Häufigkeit der malignen Strumaformen 1954 (THALMANN) und 1962 i. %

	<u>1954</u>	<u>1962</u>
Metastasierendes Adenom	2,4	-
Papillom	8,3	21,7
Großzelliges Adenom	8,8	45,0
Wuchernde Struma Langhans	33,0	11,7
Carcinom	16,6	5,0
Sarkom	14,0	8,3
Hämangioendotheliom	14,0	5,0
Carcinosarkom	1,4	3,3
Grahamscher Schilddrüsentumor	1,5	-
	100,0	100,0

Auch bei den Carcinomen beobachtet man eine morphologische Mannigfaltigkeit: solide, schlauchbildende und papilläre Formen, schließlich als Seltenheit das Plattenepithelcarcinom. Während früher die soliden Formen gewissermaßen als entdifferenzierte Langhans-Strumen überwogen, stehen heute - wie aus den 3 Beobachtungen hervorgeht - Zylinderzellenkrebse mit Papillen im Vordergrund. Damit ist auch die Einflußnahme der Jodprophylaxe auf die Gestaltung der Carcinome ersichtlich.

PEMBERTON sah 3 - 4mal häufiger papilläre Tumoren als früher maligne Adenome. Die Ursache dieses Gestaltwechsels war ihm nicht ganz klar; er vermutet jedoch, daß sie in der Abnahme der absoluten Zahl der Fälle mit Knotenkropf liegen könnte.

Auch WINSHIP findet in seinem Material ein Vorherrschen der papillären Tumoren, während früher die hochmalignen, undifferenzierten Geschwulstformen öfter diagnostiziert wurden.

Metastasierung

=====

Die topographische Lage der Schilddrüse mit ihrer engen Beziehung zur A. carotis communis, V. jugularis und Truncus lymphaticus jugularis sowie ihr anatomischer Aufbau mit der reichen Vascularisation und den relativ weiten Gefäßstämmen des Organs begünstigen die Metastasierung von malignen Strumen.

Ein Einbruch in die Gefäße kann noch innerhalb der Drüse selbst stattfinden; damit hat die Bildung von Metastasen begonnen, noch bevor ein infiltratives Wachstum in die Umgebung zu beobachten ist, d.h. noch ehe die Kropfkapsel durchbrochen ist und somit der maligne Charakter der Wucherung am Hals selbst hervortritt.

W. GATTIG gibt an, daß 85 % aller malignen Strumen metastasieren, davon 59 % auf dem Blutwege, 20 % lymphogen und die restlichen 21 % haematogen und lymphogen.

Das Krankheitsbild der Struma maligna war in 98 von 162 Fällen, das sind 60 %. Bereits bei der Klinikaufnahme wurden bei dem größeren Teil der Patienten Absiedlungen des Tumors in den verschiedenen Organen, im Skelettsystem und in den Lymphknoten diagnostiziert. Bei einem kleineren Teil kam es im weiteren Verlauf zur metastatischen Aussaat und 64 Kranke blieben metastasenfrei, das heißt bei ihnen konnten zu Lebzeiten keine Tochtergeschwülste des Schilddrüsenmalignoms nachgewiesen werden. Von ihnen gelangten später 7 zur Sektion; in 5 Fällen fand der Pathologe Metastasen: 2mal in der Lunge, die röntgenologisch nicht nachgewiesen waren, 2mal in den axillären und einmal in den regionären Lymphknoten. Es ist anzunehmen, daß es auch unter den restlichen 57 Patienten bei dem einen oder anderen noch zu einer Streuung gekommen ist, die klinisch nicht erfaßt wurde, die aber auch keinerlei klinische Symptome bot (S.SCHUHMACHER).

Tabelle 2

Genaue Verteilung der Metastasen

Knochenmetastasen		Organmetastasen		Lymphknotenmetastasen	
Wirbelsäule	17x	Lunge	46x	Hals	22x
knöchernes Becken	12x	Magen-Darm-Traktus	9x	Axilla	16x
obere Extremität	11x	Pleura	8x	Supraclavic.Grube	11x
Thorax	10x	Leber	7x	Hilus	5x
Schädel	6x	Mediastinum	4x	Bifurkation	4x
untere Extremität	4x	Geschlechtsorgane	4x	paratracheal	2x
		Nieren	4x	inguinal	2x
		Nebennieren	3x	Infraclavic.Grube	1x
		Gehirn	3x	submandibular	1x
		Herz	3x		
		Zwerchfell	2x		
		Pankreas	1x		
		Hypophyse	1x		
		Nebenschilddrüse	1x		

Aus dieser Tabelle läßt sich deutlich ablesen, daß das Skelettsystem, Lungen und Pleura und Magen-Darm-Traktus sowie Lymphknoten bevorzugt befallen werden. Lebermetastasen sind nicht selten.

DIETRICH konnte die spezifische Leistungsfähigkeit des metastasierenden Gewebes im Tierversuch nachweisen. Er fand auch Besserung von Ausfallerscheinungen (Kachexia strumipriva) bei Auftreten von Metastasen. Auch beobachtete er eine gesteigerte Metastasenbildung bei vermehrter Beanspruchung der Schilddrüse, wie sie z.B. während der Gravidität auftritt.

LINDSAY spricht 1960 in einer umfangreichen Studie über das Schilddrüsen-Carcinom die Möglichkeit aus, daß einige Carcinome,

besonders die vom papillären Typ, eine größere Tendenz zur Metastasenbildung in regionale Halslymphdrüsen zeigen, wohingegen andere Malignome, die aggressiver wachsen, eine Neigung zu vaskulärer Aussaat haben, woraus eine Fernmetastasierung resultiert.

Auch WINSHIP stellte fest, daß rein papilläre Carcinome selten in Knochen metastasieren. Er sprach die Vermutung aus, daß je größer das follikuläre Element in einem Schilddrüsenkarzinom ist, umso größer die Möglichkeit zu Knochenmetastasen besteht.

WINSHIP stimmt mit FRAZELL und FOOTE überein, daß papilläre Carcinome sehr klein bleiben können. In 15 % der Fälle von FRAZELL und FOOTE maß der Tumor weniger als 1 cm im Durchmesser. WINSHIP berichtet von einem Fall, in dem der primäre, papilläre Tumor weniger als 1 mm im Durchmesser groß war, jedoch Halsmetastasen vorhanden waren, die über 4 cm im Durchmesser maßen.

Statistiken zeigen, daß annähernd 60 % der Patienten mit papillärem Carcinom zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung Metastasen in den Halslymphknoten hatten (FRAZELL und FOOTE, 1955). Nahezu 10 % hatten pulmonale Metastasen bei der Aufnahmeuntersuchung. (FRAZELL und FOOTE, 1949).

Bei follikulären Carcinomen wird häufig eine vaskuläre Aussaat beobachtet. Dies erklärt das gehäufte Vorkommen von Knochenmetastasen bei diesem histologischen Erscheinungsbild. Mehr als 35 % der kontrollierten Fälle von WINSHIP entwickelten Knochenmetastasen. Bei einer Zahl von Patienten war eine pathologische Fraktur das erste Zeichen der Erkrankung. 30 % der Fälle von follikulärem Carcinom hatten Metastasen in Halslymphdrüsen im Gegensatz zu den 60 % der Gruppe mit papillärem Carcinom.

Das undifferenzierte Carcinom wächst einmal lokal infiltrierend, zum anderen neigt es dazu, Fernmetastasen zu setzen. Die meisten von ihnen wachsen schnell und infiltrieren die angrenzenden

Gewebe am Hals. Tochtergeschwülste werden am häufigsten in den Halslymphknoten und in den Lungen gefunden, befallen aber auch Knochen und andere Organe.

Diagnose
=====

Neurologische Nachbarschaftssymptome

Als neurologische Nachbarschaftssymptome wollen wir solche bezeichnen, die aus der unmittelbaren räumlichen Beziehung eines malignen Primärtumors der Schilddrüse zu bestimmten Strukturen des peripheren Nervensystems resultieren. Dagegen werden wir neurologische Komplikationen durch Fernmetastasen (z.B. Querschnittslähmungen bei Wirbelmetastasen) nicht berücksichtigen, weil diese neurologischen Bilder ja nicht in besonderer Weise für Schilddrüsengeschwülste kennzeichnend sind. Wird an irgendeiner Stelle des Körpers eine Metastase festgestellt, dann werden ohnehin routinemäßig bestimmte Untersuchungen zur Feststellung eines Primärtumors erforderlich, bei denen u.a. auch die Schilddrüse berücksichtigt werden muß. Das größere diagnostische Interesse beanspruchen also zweifellos die in unmittelbarer Nachbarschaft der Struma maligna entstehenden neurologischen Symptome, da sie - entsprechend gewertet - die Erwägungen des Untersuchers primär in die richtigen Bahnen zu lenken vermögen. Am ehesten werden diese Phänomene noch bei den älteren Autoren z.B. Th. und A. KOCHER berücksichtigt, die auch das übrige klinische Bild sehr detailliert darstellen. Die neueren Arbeiten verlegen den Schwerpunkt meist auf die - sehr erfreulichen - Fortschritte in der Isotopendiagnostik. Gerade deswegen mag es gerechtfertigt erscheinen, die Aufmerksamkeit wieder auf einfache klinische Symptome und auf eine möglichst sorgfältige Erfassung des Beschwerdekomples bzw. der Anamnese zu lenken. Denn die speziellen Untersuchungsmethoden (Isotopendiagnostik usw.) können ja erst dann zum Zuge kommen, wenn überhaupt erst einmal der Gedanke an eine Schilddrüsenneoplasma aufgetaucht ist, dagegen nicht, wenn man etwa bei der Fehldiagnose "Zervikalsyndrom" stehen bleibt.

Anatomische Vorbemerkungen: In unmittelbarer Nachbarschaft der Schilddrüse befinden sich folgende Strukturen des peripheren Nervensystems.

A. Plexus cervicalis und seine Äste: Die Rami ventrales der vier oberen Halsnerven ($C_1 - C_4$) verbinden sich zum Plexus cervicalis. Dieser liegt dorsal und lateral von der Schilddrüse, vorwiegend in der Rinne zwischen M. scalenus medius und ventralis. Teilweise ist er an der Fascia colli profunda fixiert, so daß er schwer ausweichen kann. Er wird bedeckt vom M. sternocleidomastoideus, an dessen hinterem Rand (etwa in der Mitte seiner Länge) die folgenden Hautäste des Halsplexus fächerförmig an die Oberfläche treten:

1. Der N. occipitalis minor (aus C_2 und C_3) zieht vom Hinterrand des Sternocleido zum Hautareal an der lateralen Hinterhauptgegend. (Dagegen hat der N. occ. major, der von manchen Autoren in Zusammenhang mit Tumoren der Schilddrüse erwähnt wird, keinerlei Beziehungen zu diesem Organ; er stammt aus dem Ramus dorsalis von C_2 , zieht nach dorsalwärts durch die Fascia nuchae und entfernt sich dabei nur wenig von der Mittellinie).
2. Der N. auricularis magnus (ebenfalls aus C_2 und C_3), gewöhnlich der stärkste Ast der Halsplexus, verläuft vom Hinterrand des Sternocleido in Richtung zum Ohr läppchen, um dort ein Hautareal vor und hinter dem Ohr sowie an der Ohrmuschel zu versorgen.
3. Der N. cutaneus colli (vorwiegend aus C_3) übernimmt die sensible Versorgung vor allem des seitlichen Halsdreiecks.
4. Die N. supraclaviculares (überwiegend aus C_4) bleiben nach dem Erscheinen am Hinterrand des Sternocleido zunächst etwas mehr in der Tiefe und versorgen schließlich Hautbezirke in der Gegend des Schlüsselbeins, der Schulter und der Brust.

Unter den motorischen Fasern aus $C_1 - C_4$, die nur teilweise in den Plexus cervicalis eingehen, ist am wichtigsten der N. phrenicus; er verläuft an der Vorderseite des M. scalenus ventralis nach abwärts, etwa dorsal und lateral von der Schilddrüse.

B. Plexus brachialis. Ebenfalls lateral-dorsal von der Schilddrüse, aber mehr kaudalwärts als der Plexus cervicalis, befindet sich der Plexus brachialis, der in der Rinne bzw. Lücke zwischen M. scalenus medius und ventralis nach lateral-kaudal zieht.

C. Nervus vagus. Der Stamm der N. vagus in der Gefäßscheide der A. carotis und der V. jugularis int. zeigt eine relativ geschützte Lage zwischen diesen beiden Gefäßen, wobei er in Richtung zur Schilddrüse durch die recht widerstandsfähige A. carotis abgedeckt wird, - Von größerer Bedeutung als der Hauptstamm des N. vagus ist für unsere Fragestellung der N. recurrens. In den seitlichen Rinnen zwischen Trachea und Ösophagus verlaufend, gelangt er stellenweise in unmittelbaren Kontakt mit dorsalen Anteilen der Schilddrüsenkapsel; er kann dort besonders leicht durch eine Schilddrüsengeschwulst geschädigt werden.

D. Sympathikus. Der Halsteil des Grenzstranges liegt ziemlich weit dorsal, eingebettet in Faserzüge der Fascia colli profunda; er ist von einem Schilddrüsentumor nicht so leicht erreichbar. Eher werden die von ihm ausgehenden Verbindungsfasern tangiert, insbesondere diejenigen, die zur A. carotis ziehen und dort den Plexus caroticus des Sympathicus bilden (= Kopfteil des Sympathicus).

Untersuchungen: In den vergangenen 25 Jahren befanden sich in stationärer Behandlung einer Klinik 51 Patienten mit Struma maligna, bei denen die Diagnose histologisch verifiziert wurde (d.h. durch Autopsie, Operation oder Probeexzision; bloße Verdachtsfälle wurden nicht in die Untersuchungsreihe aufgenommen). Hinsichtlich der pathologisch-anatomischen Befunde verweisen wir auf Tabelle 3. Die Typeneinteilung lehnt sich ANDERSON sowie WARREN an (zit. bei SCHERER und Mitarbeiter). Um es gleich vorwegzunehmen: Irgendwelche Zusammenhänge zwischen dem Typ des malignen Tumors und der neurologischen Symptomatik fanden wir nicht; die Fälle mit neurologischen Erscheinungen verteilen sich gleichmäßig auf alle Tumorarten.

Tab 3 (Tumorarten)

	♀	♂	insgesamt
1.a) Follikuläre Adenocarcinome (außer Langhans-Struma)	1	-	1
b) Langhans-Struma	5	5	10
2. Papilläre Adenocarcinome	2	1	3
3. Undifferenzierte Adenocarcinome	17	7	24
4. Sarkome	5	4	9
5. Sehr unreife Tumoren, nicht sicher als Carcinom oder Sarkome einzuordnen	3	-	3
6. Metastasierende Angio- blastome	-	1	1
	33	18	51

Unter den 51 Patienten fand man 26mal eine neurologische Symptomatik, und zwar in 12 Fällen ausstrahlende Schmerzen und objektive neurologische Abweichungen, in 6 Fällen nur objektive Abweichungen und in 8 Fällen nur ausstrahlende Schmerzen. Diese Schmerzen, meist von ziehendem oder reißendem Charakter, wurden von den betroffenen 20 Patienten in eine oder mehrere der folgenden Gegenden lokalisiert: Hinterhaupt (N. occipitalis minor) 5mal, Ohrgegend (N. auricularis magnus) 8mal, Schultern (Nn. supraclaviculares) 10mal, Arme (Plexus brachialis) 10mal.

Der 3. Ast des Plexus cervicalis, der N. cutaneus colli, wurde bei den Feststellungen außer Acht gelassen, denn es läßt sich bei Schmerzen im Halsbereich schwer auseinanderhalten, ob es sich um eine Läsion des N. cutaneus colli handelt oder um lokale Schmerzen am Tumor selbst.

Unter den objektiven Ausfällen war - wegen der besonderen topographischen Verhältnisse - am häufigsten die Rekurrensparese zu verzeichnen (in 2 Fällen doppelseitig, in 8 Fällen nur links, in 3 Fällen nur rechts). Hinweise auf eine Sympathikusläsion bestanden 9mal, und zwar 8mal im Sinne eines Horner-Syndroms. Allerdings war dieses okulopupilläre Syndrom nur in 2 Fällen

voll ausgeprägt, während sich in den übrigen 6 Fällen eine Miosis mit nur angedeuteter Ptose oder mit angedeutetem Enophthalmus fand. Im 9. Falle mit Sympathikusläsion lagen keine Augensymptome vor, sondern ein umschriebenes Schwitzen im Bereich des linken, später auch des rechten Armes. Bei dem gleichen Patienten bestand zunächst links eine obere Armplexuslähmung (Erb), später auch rechts (bei fast kompletter Plexuslähmung links).

Für besonders wichtig unter den neurologischen Nachbarschaftssymptomen maligner Strumen hält man die ausstrahlenden Schmerzen, die bei 20 Patienten vorhanden waren und die meist den ersten und einzigen Anlaß zur Konsultation des Arztes gaben. Leider besteht die schon erwähnte Gefahr, daß die Schmerzen von Patient und Arzt als "rheumatisch" oder "neuralgisch" (DE QUERVAIN, SUDECK u.a.) fehlgedeutet werden, oder aber - in neuerer Zeit - als "Bandscheibenschaden", "Zervikalsyndrom" usw., bei einem Patient sogar als "Muskelriß". Auch SACK und KOLL (in dem differentialdiagnostischen Werk von BODECHTEL) erwähnen, daß die zum Hinterhaupt ausstrahlenden Schmerzen zunächst an eine Affektion der Halswirbelsäule denken lassen, zumal sich eine Vergrößerung der Schilddrüse anfänglich dem Nachweis entziehen kann.

Sehr wesentlich ist es, den ausstrahlenden Charakter der Schmerzen zu beachten. Während gutartige Strumen entweder gar keine Schmerzen verursachen oder allenfalls lokal etwas druckempfindlich sind (Th. KOCHER, SCHAEDEL u.a.), sind hartnäckige ausstrahlende Schmerzen nach DE QUERVAIN "als ein sehr zuverlässiges Malignitätszeichen zu bewerten, da ähnliche Schmerzempfindungen bei Zystenblutungen und entzündlichen Veränderungen rasch vorübergehen".

Umstritten ist die Stellung der ausstrahlenden Schmerzen im zeitlichen Ablauf des Krankheitsprozesses.

Man darf wahrscheinlich die neurologische Nachbarschafts-symptomatik nicht nur unter dem Gesichtspunkt des Zeitfaktors betrachten. Sehr wesentlich ist wohl auch, an welcher Stelle der Schilddrüse das Geschwulstwachstum beginnt und in welcher Richtung es sich ausbreitet. "Leider gibt es viele Fälle maligner Strumen, bei welchen der Tumor eine erhebliche Größe erreicht, ohne daß der geringste Schmerz aufgetreten ist, einfach weil der Tumor noch nicht die Kapsel mitbeteiligt oder wenigstens nicht an einer Stelle, wo er auf die austretenden Nervenstämme wirken kann" (Th. KOCHER). Es wäre sogar denkbar, daß im Falle vorhandener neurologischer Symptomatik der Patient in einem früheren Stadium des Geschwulstwachstums zum Arzt geführt wird als in einem anderen Fall, bei dem selbst eine fortgeschrittene Tumorstreuung durch ihre besondere Lokalisation noch nicht zu Nervenschädigungen geführt hat. Diese mehr theoretische Überlegung ändert freilich nichts an der Tatsache, daß - übereinstimmend mit den meisten Autoren - in der Mehrzahl der Fälle eine vorhandene Nervenläsion eher als ungünstiges Zeichen zu bewerten ist.

Wenn überhaupt einmal durch besondere Wachstumsrichtung des Tumors ein neurologisches Frühsymptom hervorgerufen werden kann, so ist das gerade beim *N. recurrens* möglich, der ja stellenweise in unmittelbarem Kontakt mit dorsalen Anteilen der Schilddrüsenkapsel verläuft (vgl. "anatomische Vorbemerkungen"). (FINKE, J.)

Weitere Symptome

Besteht bei einem Menschen der Verdacht, an Krebs erkrankt zu sein, so hat jeder Arzt nur das eine Ziel vor Augen, so früh wie möglich den Ausgangspunkt des Carcinoms zu entdecken, da er hofft, durch eine sofort eingeleitete, gezielte Behandlung eine Heilung zu erzielen.

Was aber sind Frühsymptome eines Schilddrüsenmalignoms?

Von verschiedenen Autoren wird rasches Wachstum einer bereits kropfig entarteten Struma als erstes erkennbares und damit als sogenanntes Frühsymptom angesehen.

(Th.KOCHER, DE QUERVAIN, E.GOHRBANDT, J.CRILE jr., W.GATTIG).

SLOAN und FRANTZ weisen daraufhin, daß ein praeexistenter, plötzlich schnell wachsender Knoten oder eine neue Schwellung in der Schilddrüse die ersten Zeichen einer krebsigen Entartung sein können, es aber nicht notwendigerweise sein müssen. Sie führen aus, daß oft eine ausgedehnte Metastasierung nachzuweisen ist, obwohl der Primärtumor noch nicht zu tasten ist; dies trifft sowohl auf die papillären als auch auf die follikulären Tumoren zu.

In dem Krankengut von DANIELSEN bemerkten zwei Drittel der Patienten eine Knotenbildung am Hals bei Beginn der Krankheit. In 9 dieser 45 Fälle war ein vergrößerter Lymphknoten das erste und einzige Symptom.

Andererseits können schnell wachsende, anaplastische Carcinome und auch Sarkome, die in den meisten Fällen sehr rasch zum Tode führen, beobachtet werden, bei denen bei der Sektion fast keine Metastasen nachzuweisen sind. In diesen Fällen kommt es durch örtliches Wachsen zum tödlichen Ausgang.

Nach SLOAN und FRANTZ kann das extrem jugendliche Alter von Patienten, bei denen sich ein schnell wachsender Knoten oder eine neue Schwellung an der Schilddrüse diagnostizieren läßt, vielleicht der einzige, frühe Hinweis auf eine maligne Entartung darstellen.

Beide Autoren weisen ferner daraufhin, daß die Anamnese leider nur in fortgeschrittenen Fällen den Arzt an eine Struma maligna denken läßt. Sie bezeichnen Heiserkeit, Schluck- und Atembeschwerden als Spätsymptome.

Die Anamnese kann jedoch an die Möglichkeit einer Malignität von Strumen erinnern. Charakteristischerweise wachsen die meisten Schilddrüsentumoren sehr langsam. Diese Wachstumsart ist jener von nicht toxischen Knotenkröpfen ähnlich. Eine erhebliche Bedeutung wird einem Wechsel in der Wachstumsart beigemessen, da dieser das Auftreten eines anaplastischen Carcinoms aufzeigen kann. Ebenso kann die Kürze der Zeit, in der sich ein Schilddrüsentumor bei negativer Kropfanamnese entwickelt, die Entstehung eines anaplastischen Krebses bedeuten.

Auch die physikalische Untersuchung der Schilddrüse hilft meist nur in den fortgeschrittenen Fällen weiter. Das schnell wachsende Carcinom fühlt sich hart und derb an; der Krebsknoten ist fixiert. Ein einzelstehender, weicher oder derber Knoten kann, muß aber nicht krebsig entartet sein. Ist die Schilddrüse im ganzen derb und fixiert, so kann dies durch ein Carcinom verursacht sein, es kann aber auch eine Thyreoiditis dahinterstehen. Findet sich ein einzelner Tumor mit vergrößerten uni- oder bilateralen Halslymphdrüsen, so handelt es sich in den meisten Fällen um ein Schilddrüsenmalignom, nur selten verbirgt sich dahinter eine Metastase in einer Schilddrüse mit weiteren Halslymphdrüsenmetastasen, von einem unbekannten Primärherd ausgehend.

Neben der Derbheit von Schilddrüsenkarzinomen fällt dem geübten Untersucher ferner die höckerige Oberfläche des Knotens auf. SLOAN und FRANTZ fanden bei 101 Patienten im Alter zwischen 4 und 40 Jahren nur bei 19 %, das sind 18 Patienten, derbe Tumoren. Im Gegensatz dazu boten 44 % von 181 Patienten, die über 40 Jahre alt waren, Knoten, die als derb beschrieben wurden; d.h., nur etwa ein Fünftel der jüngeren Altersgruppe und etwas weniger als die Hälfte der höheren Altersgruppe hatten derb tast-

48

bare Carcinomknoten. Die Mehrzahl - 56 % der Schilddrüsen-malignome - wurde als nicht derb beurteilt. Einige maligne Kröpfe sind weich oder sogar cystisch, so zum Beispiel das Hürthle - Zell - Carcinom.

Als Zeichen fortgeschrittener Erkrankung wurden von SLOAN und FRANTZ angesehen: 1. Fixation des Tumors mit benachbarten Geweben, so daß sich die Schilddrüse nicht mit dem Schluckakt bewegt.

2. Fixation an die Trachea, so daß die Luftröhre nicht bei der Palpation bewegt werden kann.

3. Abweichung der Trachea und des Larynx, zusammen mit einer Stimmbandlähmung.

DE QUERVAIN stellt in seinem Buch "Die Struma maligna" eine Tabelle über die relative Häufigkeit der einzelnen klinischen Symptome auf.

Klinische Symptome:	Total	%
1. Rasches Wachstum	112	56
2. Derbe Konsistenz	63	32
3. Unverschieblichkeit	50	25
4. Ausstrahlende Schmerzen	58	29
5. Schluckbeschwerden	32	16
6. Atembeschwerden	76	38
7. Heiserkeit	27	13
8. Recurrensschädigung	12	6
9. Abmagerung	12	6
10. Basedow-Symptome	13	6
11. Metastasenbildung	57	28

BANSI weist ausdrücklich darauf hin, "daß es sehr wichtig für die Diagnose sei, daß sehr häufig ein Horner'sches Syndrom auftritt, daß das Malignom sehr leicht in die Muskulatur einzuwachsen pflegt, daß der Kieferwinkel oft von Drüsenpaketen ausgefüllt wird, und daß es auch nicht allzu selten zu einer Recurrenslähmung kommt".

Nach BALLY "wird die Diagnose eines nicht papillären Carcinoms manchmal durch das Berrysche Zeichen unterstützt. Bei Vergrößerung der Schilddrüse wird die Karotisarterie nach lateral und dorsal verdrängt. Aus diesem Grund kann in vielen Fällen die pulsierende Karotis hinter dem hinteren Rand der Anschwellung getastet werden. Bei einer malignen Erkrankung jedoch besteht die Tendenz, die Arterie rundherum zu umwachsen bzw. einzuschließen", so daß die Karotis oft nicht palpabel ist.

Röntgendiagnostik

Die Röntgenuntersuchung muß sowohl in einer Durchleuchtung als auch in der Anfertigung von Aufnahmen bestehen.

Bei Geschwülsten, die weit in den Thorax hineinreichen, ist es sehr wichtig festzustellen, ob sie beim Schlucken und Husten nach oben steigen, weil hierdurch ihre Zugehörigkeit zur Schilddrüse erwiesen wird. Im allgemeinen steigt der untere Schattenrand beim Husten deutlicher und lebhafter nach oben als beim Schlucken. Ist das Phänomen deutlich positiv, so ist damit nur die Zugehörigkeit zur Schilddrüse, nicht aber die Frage der Gut- oder Bösartigkeit entschieden. Auch eine Struma maligna steigt im Anfangsstadium nach oben. Steigt der Schattenrand nicht deutlicher nach oben, so kann dies davon herrühren, daß das Gebilde im Mediastinum verwachsen ist, was ausnahmsweise auch bei gutartigen intrathorazischen Strumen vorkommt, oder daß es zu groß ist, um noch aufsteigen zu können. (DE QUERVAIN). Der negative Ausfall des Phänomens entscheidet also auch nicht mit Sicherheit über Gut- oder Bösartigkeit.

Die Erscheinung, daß die Trachea in ihrem mittleren oder unteren Anteil ausgelöscht ist, wird bei bösartigen Strumen etwas häufiger gesehen als bei gutartigen.

Wolkige Verkalkungen sowie Verknöcherungen, die man besonders bei Sarkomen antrifft, können ferner den Verdacht auf Malignom erwecken.

Bei der Röntgenuntersuchung wird man im übrigen auf Lungenmetastasen achten. Im Frühstadium einer Struma maligna finden sich Töchtergeschwülste am häufigsten als isolierte kreisrunde Schattenflecke. In späteren Stadien sehen die Lungen im Röntgenbild völlig marmoriert aus. (DE QUERVAIN). Andere Autoren schreiben, daß die Lungenaufnahme im Spätstadium eine miliare Tuberkulose vortäuschen kann.

Radiojoddiagnostik

Zu diagnostischen als auch zu therapeutischen Zwecken wird heute das radioaktive Jod ^{131}I , das eine Halbwertszeit von 8 Tagen besitzt, bei Schilddrüsenerkrankungen angewendet.

In der Frühdiagnostik der malignen Struma erbrachte die Radiojodanwendung keine wesentlichen Fortschritte. Kann in einem fraglichen Schilddrüsentumor eine Jodanreicherung nachgewiesen werden, so kommen differentialdiagnostisch verschiedene Möglichkeiten in Frage:

1. Es handelt sich um eine benigne Struma, die in der Speicherefähigkeit von ^{131}I eine Mittelstellung zwischen dem normalen Schilddrüsengewebe, das in jedem Falle am meisten absorbiert, und dem malignen Tumorgewebe einnimmt.

2. Es liegt eine maligne Struma vor, die sich zum großen Teil aus funktionstüchtigem Schilddrüsengewebe zusammensetzt, z.B. das maligne Adenom oder das Carcinom, das funktionstüchtige, follikuläre Elemente enthält.

3. Es besteht eine maligne Struma, in deren atypischem Gewebe noch Inseln von Schilddrüsengewebe vorhanden sind, die noch Jod zu speichern vermögen. (FITZGERALD, FOOTE und HILL).

Ein negativ ausfallender Test erlaubt es demnach nicht, den Verdacht auf Malignität zurückzuweisen. (DESAIVE und GLOSSON; LINDER, HESS und SCHMEISER).

Seinen großen diagnostischen Verdienst hat das radioaktive Jod in der Identifizierung von metastatischen Knochentumoren unbekannter Genese. Allerdings gilt auch hier die Einschränkung, daß ein negativ ausfallender Test nicht gegen die metastatische Natur von Schilddrüsentumoren zu sprechen braucht.

Angiographische Darstellung

Für den Chirurgen ist auch die angiographische Darstellung der Schilddrüse oder ihrer Absiedlungen in gewissen Fällen bedeutungsvoll. Nachdem SELDINGER (1954) Adenome der Nebenschilddrüse (s. auch BROM und WERNER, 1964) angiographisch dargestellt hatte, wurde über röntgenologische Kontrastuntersuchungen der Schilddrüse erstmalig von BOBBIO und Mitarbeiter (1957) berichtet.

Die Mehrzahl der in der Folgezeit durchgeführten Untersuchungen (DJINDJIAN und Mitarbeiter, 1964); KEMMINGER und DINSTL, 1965 u.a.) erfolgten mit der Kathetermethode bzw. durch retrograde Kontrastmittelinjektionen in die A. subclavia oder Armarterien mit Überdruck. Die besten Röntgendarstellungen werden aber nach direkter Punktion einer A. thyreodea inferior als der größten zuführenden Arterie erzielt. Durch die zahlreichen Anastomosen zwischen den Arterien beider Seiten der Schilddrüse lassen sich so sämtliche Gefäße gut darstellen. Die Variationsbreite der Vascularisation bei den Strumen ist nun enorm unterschiedlich. Auch die malignen Schilddrüsentumoren zeigen nicht regelmäßig eine pathologische Vascularisation an, wie wir es entsprechend der Malignität bei anderen bösartigen Geschwülsten zu sehen gewohnt sind. Wir meinen aber doch, daß ein vorzeitiger venöser Abfluß des Kontrastmittels infolge vermehrter arterio-venöser Fisteln auch bei den Schilddrüsentumoren einen Hinweis auf Malignität liefert. Mehrere eigene Beobachtungen sprechen jedenfalls dafür. Da die Lymphdrüsen am Halse ihre Blutzufuhr von Ästen der A. carotis externa erhalten, lassen sich stärker vascularisierte Metastasen in ihnen nach Kontrastmittelinjektion in die A. carotis communis röntgenologisch darstellen. Mit der Carotisangiographie können natürlich auch Metastasen im Hirn und im Schädeldach nachgewiesen werden (ISFORT und ESCH).

Differentialdiagnose

Die akuten Entzündungen der Schilddrüse und des Kropfes (Thyreoiditis akuta, Strumitis akuta) sowie die chronischen Entzündungen (a. bei Tuberkulose, b. bei Syphilis, c. bei Actinomykose, d. bei der Riedelschen Struma) müssen differentialdiagnostisch bei der Diagnosestellung "Struma maligna" in Erwägung gezogen werden; ferner darf eine Blutung in einem Knotenkropf nicht vergessen werden. Die akuten Entzündungen der Schilddrüse und der Strumen werden bei allen akuten Infektionskrankheiten beobachtet, besonders bei Abdominaltyphus, Scharlach, Influenza, akutem Gelenkrheumatismus u.a. (GOHRBANDT).

Neben dem primären Infektionsherd, der klinisch seine Erscheinungen hat, tritt außerdem Fieber auf; eine gezielte konservative Therapie wird die Krankheitsbilder zurückdrängen. Die chronischen Entzündungen der Schilddrüse bei Tuberkulose und Syphilis sind, abgesehen von den Allgemeinerscheinungen, die diese Erkrankungen machen, durch gezielte serologische Untersuchungen (u.a. Wassermann'sche Reaktion) bzw. durch die verschiedenen Tuberkulinproben auszuschließen. Die Strahlenpilzerkrankung ist in sehr seltenen Fällen an der Schilddrüse beobachtet worden und hat ausnahmslos zu schweren Funktionsstörungen geführt.

Die derbe Strumitis (Riedelsche Struma) ist ein seltenes Krankheitsbild. Die Schilddrüse ist hier gewöhnlich in ganzer Ausdehnung in ein außerordentlich derbes, höckeriges, mit der Umgebung verwachsenes Gebilde verwandelt, das den Eindruck einer Struma maligna macht. Die Erkrankung der ganzen Drüse schon im Anfangsstadium spricht gewöhnlich gegen maligne Struma (GOHRBANDT), eine Probeexcision ermöglicht eine klare Differenzierung.

Für die Blutung in einem Knotenkropf ist das plötzliche Auftreten eines Spannungsgefühls sowie die Vergrößerung eines Teiles der Struma, je nach Sitz des Knotens, typisch. Der Tumor zeigt eine prall-elastische Konsistenz. Die akuten Erscheinungen bilden sich schnell zurück.

Das Einteilungsschema bei Struma maligna

Eine Einteilung der verschiedenen Erscheinungsformen der Struma maligna ist notwendig, um eine Übersicht zu gewinnen. Verschiedene Prinzipien der Einteilung sind möglich, abhängig von den Anforderungen und den Bedürfnissen, welche gestellt werden.

1. Klinisches Einteilungsprinzip auf der Grundlage makroskopisch-palpatorischer Untersuchung:

Der Schilddrüsentumor tritt entweder als abgegrenzter Knoten oder als diffuse Wucherung in der Schilddrüsengegend mit Einbeziehung der Nachbarschaft in Erscheinung.

Abgegrenzter Knoten: Bei abgegrenztem Knoten ist die Differentialdiagnose schwierig, ob gutartig oder bösartig, falls nicht Metastasen in den regionären Lymphdrüsen oder hämatogene Metastasen insbesondere in den Lungen oder im Skelett vorliegen.

Diffuses, infiltratives Wachstum: Auch bei infiltrativem Wachstum ergeben sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten, ob tatsächlich eine maligne Struma oder möglicherweise eine Strumitis vorliegt, ob der Tumor in der Schilddrüse primär oder, in einem Nachbarorgan entstanden, sekundär die Schilddrüse infiltriert.

Aus diesen Erörterungen geht hervor, daß das genannte Einteilungsprinzip praktisch für eine Einteilung der malignen Strumen nicht zur Anwendung kommen kann.

2. Histologisches Kriterium der Malignität:

Die Verwertung des Kriteriums des angio-invasiven Wachstums als Zeichen der Malignität läßt sich nur bei einer gewissen Zahl und Form von malignen Strumen (metastasierendes Adenom, wuchernde Struma Langhans, Carcinom) feststellen. Angio-invasives Wachstum ist insofern nur bedingt ein Zeichen von Malignität, als bei Jugendlichen (WEGELIN) trotz des Tumoreinbruches in die Gefäße keine Metastasen zustande kommen.

Auch bei Sarkomen der Schilddrüse läßt sich eine Art von angioinvasivem Wachstum, die sogenannte Intimasarkomatose (HEDINGER), erkennen.

Auch aufgrund dieser Kriterien läßt sich kein Einteilungsprinzip für maligne Strumen aufbauen.

3. Einteilung der malignen Strumen auf der Grundlage makroskopischer und insbesondere mikroskopischer Kriterien:

Dieses Einteilungsprinzip ist das einzige, welches eine Übersicht über die verschiedenen Erscheinungsformen der malignen Strumen ermöglicht.

Die Einteilung der malignen Strumen auf dieser Grundlage ist - entsprechend dem sehr unterschiedlichen Vorkommen der einzelnen Formen in verschiedenen Ländern - uneinheitlich ausgefallen. Im Kropfendemiegebiet der Schweiz besteht die größte Mannigfaltigkeit der verschiedenen Formen der malignen Strumen. In den USA ist der Formenkreis ein bedeutend einfacherer; dies hängt zum Teil damit zusammen, daß durch die sehr intensive Jodprophylaxe des Kropfes in den USA (bis zu 25 mg/kg Kochsalz) die papillären Formen auf Kosten anderer besonders häufig sind.

Im folgenden werden die Unterschiede anhand einiger Einteilungsschemata dargestellt:

Struma maligna (WELTI)

Einteilung

Papillary carcinoma

Langhans' tumor

Typical alveolar carcinoma

Undifferentiated carcinoma

Sarcoma

Einfachstes Einteilungsprinzip, in welchem einzelne Carcinomformen und alsdann ohne Unterteilung Sarkome angeführt werden.

Struma maligna (COPE, DOBYNS, HAMLIN jr. and
HOPKIRK)

Einteilung

Papillary carcinoma
Alveolar carcinoma
Undifferentiated carcinoma
Epidermoid carcinoma
Lymphoma
Retic. cell sarcoma

Die Einteilung der verschiedenen Formen ist ähnlich wie in Schema 1, unter den Sarkomen erfolgt eine Unterteilung in Lymphome und Retikulärsarkome.

Struma maligna (MC CLINTOCK, KLINCK jr. and CONRAD)

Einteilung

Group I

- a) Adenoma with blood vessel invasion
- b) Malignant papillary adenocystoma

Group II

- a) Adenocarcinoma
 - 1. Alveolar adenocarcinoma
 - 2. Papillary adenocarcinoma

Group III

- a) Squamous cell or epidermoid carcinoma
- b) Small cell carcinoma
- c) Giant cell carcinoma
- d) Fibrosarcoma

In dieser Einteilung werden verschiedene Gesichtspunkte berücksichtigt: Einmal das Kriterium des angio-invasiven Wachstums, alsdann das Prinzip der Gruppeneinteilung. Gruppe I enthält maligne Strumen mit morphologisch ausgereiften Zellformationen. Gruppe II Adenocarcinome, Gruppe III solide Carcinome und Sarkome.

Classification of Tumors of Thyroid
(WARREN and MEISSNER)

I. Benign tumors

A. Adenoma

1. Follicular adenoma
 - a) Embryonal (Trabecular)
 - b) Fetal (Microfollicular)
 - c) Simple
 - d) Colloid (Macrofollicular)
 - e) Hurthle Cell
2. Papillary adenoma

B. Teratoma

II. Malignant tumor

A. Differentiated carcinoma

1. Follicular carcinoma
 - a) Low grade carcinoma, localized in papillary adenoma
 - b) Follicular adenocarcinoma
2. Papillary carcinoma
 - a) Low grade carcinoma. localized in papillary adenoma
 - b) Papillary adenocarcinoma
3. Epidermoid carcinoma

B. Undifferentiated carcinoma:

1. Small cell carcinoma (Solid Carcinoma)
2. Giant cell carcinoma
3. Spindle cell carcinoma (Carcinosarcoma)

C. Malignant teratoma

D. Miscellaneous tumors:

1. Hurthle cell carcinoma
2. Non encapsulated sclerosing tumor
3. Fibrosarcoma
4. Lymphoma
5. Secondary tumor

In der sehr ausführlichen Klassifikation wird zwischen differenzierten und undifferenzierten Carcinomen einerseits unterschieden, alsdann die Gruppe der malignen Teratome und schließlich die Gruppe der seltenen malignen Tumoren angeführt, in welche letzterer auch die Sarkome untergebracht sind. Das Einteilungsprinzip entspricht bis zu einem gewissen Grade auch der Häufigkeit des Vorkommens einzelner Formen von malignen Strumen, wie aus einer späteren Tabelle hervorgeht. Das Einteilungsprinzip ist deswegen etwas uneinheitlich, weil es ganz verschiedene Gesichtspunkte berücksichtigt.

Struma maligna (WEGELIN und WALTHARD)

I. Epitheliale Formen:

1. Metastasierendes Adenom
2. Großzelliges metastasierendes Adenom (HÜRTHELE):
 - a) solide Form
 - b) follikuläre, papilläre Form
3. Wuchernde Struma Langhans:
 - a) solide Form
 - b) follikuläre Form
 - c) papilläre, basedowifizierte Form
 - d) wasserhelle Form
4. Papillom
5. Carcinom:
 - a) solide Form
 - b) follikuläre, papilläre Form
 - c) Plattenepithelcarcinom
 - d) sklerosierendes Mikrocarcinom (GRAHAM)

II. Sarkome:

1. mit präkollagener Zwischensubstanz:
Spindelzellen-, Polymorphzellen-, Riesenzellen-Retikulosarkom
2. mit kollagener Zwischensubstanz:
Fibro-, Myxo-, Osteo-Chondrosarkom

III. Hämangioendotheliom.

IV. Carcino-Sarkom.

Das Einteilungsprinzip berücksichtigt zwei Gesichtspunkte:

1. Das morphologische Prinzip, mit der Unterscheidung von Geschwulstbildungen mit weitgehend ausgereiften Zellen (Adenome, Papillome) und Tumoren mit unausgereiften Zellen (Carcinome) sowie die Gruppe der Sarkome mit verschiedener Ausdifferenzierungsmöglichkeit, der Gruppe des Hämangioendothelioms als besonderer Geschwulstform im Kropfendemiegebiet, schließlich der Carcinosarkome mit maligner Entartung des epithelialen sowie des stromatogenen Anteils der Geschwulst.
2. In der Einteilung der epithelialen malignen Struma kommt der Malignitätsgrad der einzelnen Formen in der Weise zum Ausdruck, daß die unter der Rubrik: Metastasierendes Adenom, großzelliges Adenom, wuchernde Struma Langhans und Papillom bezeichneten Tumoren sich durch einen geringeren Grad der Malignität auszeichnen als die unter "Carcinom" aufgezählten malignen Strumen.

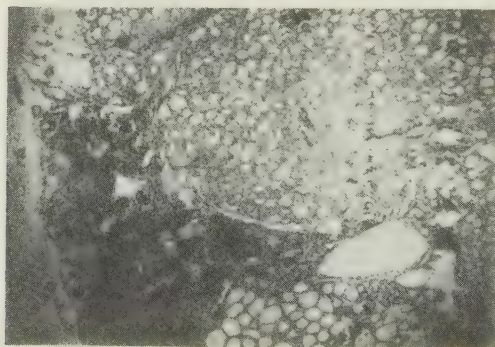
Für Sarkome, Hämangioendotheliome sowie Carcinosarkome besteht, wie für die Carcinome, eine hochgradige Malignität.

Die Erläuterung zur Einteilung von WEGELIN der histologisch verschiedenen Formen, die noch heute in Europa am meisten verwendet wird, weil sie die hier vorhandenen Bilder der Struma maligna am besten erfaßt.

I. Epitheliale Formen:

1. Metastasierendes Adenom

In dem von WEGELIN geprägten Namen spiegelt sich der Widerspruch zwischen der histologisch gutartigen Struktur des Adenoms und dem bösartigen Verhalten durch Metastasierung. ALBERTINI nimmt als Erklärung an, daß jedes sogenannte gutartige Adenom potentiell einen bestimmten Grad von Malignität hat, das diese aber in den seltensten Fällen realisiert wird. Von einem metastasierenden Adenom sollte man nur sprechen, wenn der Primärtumor in seiner Struktur und Cytologie einer Form des einfachen Adenoms entspricht und auch die Metastasen histologisch gutartig sind. Das histologische Bild kann dem großfollikulären, dem trabekulären oder dem tubulären Adenom gleichen, vorherrschend ist jedoch das kleinfollikuläre Adenom. Die Metastasierung erfolgt vor allem auf dem Blutwege ins Skelett, aber auch der Befall von Lymphknoten und Organen z.B. der Lunge wird beobachtet(Bild 1).



Metastase eines "metastasierenden Adenoms" der Schilddrüse in einem Halslymphknoten.

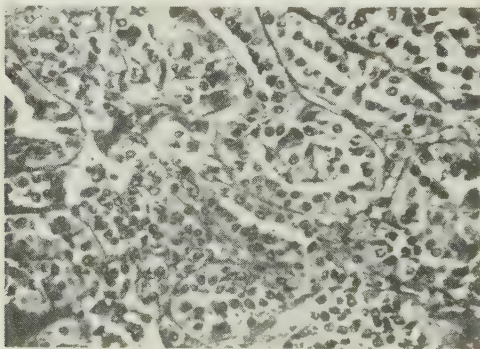
In den meisten Fällen sieht man nur eine Metastase, nur selten werden Fälle mit sehr zahlreichen Metastasen beschrieben. Die Metastasen haben überwiegend die Struktur des Primärtumors und sind oft kolloid- und gefäßreich. Daher werden sie klinisch für "braune Tumoren" oder Knochenaneurysmen gehalten und fast immer erst durch die histologische Untersuchung erkannt, zumal die Schilddrüse entweder nicht vergrößert ist oder einer gewöhnlichen Knotenstruma entspricht. Dem histologischen Bild nach gleichartige Metastasen können manchmal auch das maligne Papillom und die wuchernde Struma setzen. Zur Unterscheidung kann der Metastasierungstyp herangezogen werden: Das maligne Papillom metastasiert vor allem auf dem Lymphweg und so gut wie nie ins Skelett; die wuchernde Struma setzt meist zahlreiche Metastasen auf dem Blutweg und bevorzugt die Lunge. Die Metastasen des metastasierenden Adenoms wachsen im allgemeinen sehr langsam und machen jahrelang nur geringe Beschwerden. Oft sind sie inkretorisch aktiv, können also, besonders nach Entfernung des übrigen Schilddrüsenparenchyms, J 131 speichern, was in Diagnostik und Therapie von Nutzen ist. Nach der Operation des metastasierenden Adenoms kann die erscheinungslose Zeit bis zu einem Rezidiv oder erneuten Metastasen Jahre bis Jahrzehnte betragen. Als Überlebenszeit bei den letalen Fällen wird angegeben: DE QUERVAIN 15 Jahre, RIEDEL 14 Jahre. Das metastasierende Adenom kommt in jedem Alter vor, bevorzugt aber das Alter über 40. In dem Gesamtmaterial der malignen Strumen beträgt sein Anteil nach WALTARD 2,4 %.

2. Das großzellige metastasierende Adenom

Synonyma: großzellige kleinalveoläre Struma Langhans, Struma post branchialis Getzowa, Hürthlezzell - Carcinom, Onkocyto Hamperl, Large eosinophilic celled adenoma Willi.

Diese Geschwulstform wird charakterisiert durch eine besondere Zellart, nach ihrem Beschreiber heute allgemein Hürthlezzelle genannt. Hürthlezzellen können nicht

nur im metastasierenden Adenom auftreten, sondern auch in allen anderen Formen der malignen Struma, ebenso bei vielen gutartigen Schilddrüsenveränderungen. Da der Malignitätsgrad nicht so sehr von der Hürthlezzell als von der Struktur des zugrundeliegenden Tumors bestimmt zu werden scheint, wird heute von den meisten Autoren (u.a. WOOLNER, ALBERTINI, WALTHARD) eine Sondergruppe abgelehnt. Bei der Hürthlezzelle handelt es sich um eine große, kubisch bis polyedrisch gebaute Zelle mit reichlich granuliertem Plasma. Der runde, regelmäßige Kern liegt häufig nicht an der Basis, sondern an der dem Bläschenlumen zugewandten Seite der Zelle. Bisweilen findet man auch pyknotische Kerne (Bild 2).



Großzelliges Adenom der Schilddrüse.

Über die Bedeutung dieser Zellart ist viel gerätselt worden. GETZOWA hielt ihre Abstammung vom ultimobranchialen Körper für wahrscheinlich. HAMPERL dachte an eine Epithelmetaplasie und gab der Zellform den Namen Onkocyte. Andere Autoren sprechen von Abnützungserscheinungen oder einer pathologischen Variante des Epithels durch eine Stoffwechselstörung. Heute scheint festzustehen (WALTHARD), daß die Hürthlezzelle nur noch einseitig Thyreoglobulin bilden kann, die Fähigkeit zur

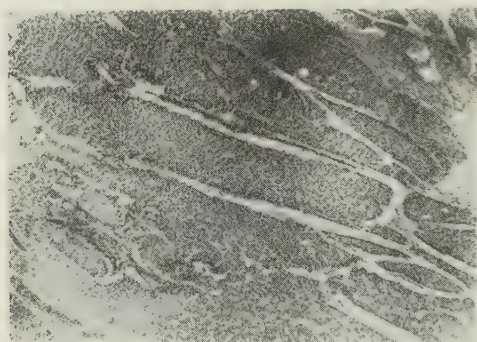
Thyroxinsynthese aber verloren hat. Sie speichert kein Jod mehr und ist inkretorisch funktionslos.

Doch die zahlreichen Mitochondrien im Protoplasma be- weisen, daß es sich um eine in anderer Weise sehr aktive, in hohem Maße teilungsfähige Zelle handelt. Es wird in verstärktem Maße Thyreoglobulin gebildet und gespeichert, was zur Kempyknose und zum Absterben der Zelle führen kann. Hürthlezzellen treten oft in Zusammen- hang mit papillären Strukturen auf und sind deshalb in Amerika häufiger als bei uns. Die Angaben über die Prognose weichen weit voneinander ab, da die Malignität nicht durch die Zellform, sondern durch die Struktur des Tumors bestimmt wird. In den meisten Fällen sind die Hürthlezzelltumoren relativ gutartig, weil ihnen überwiegend ein malignes Adenom zugrundeliegt, das nur einen geringen Malignitätsgrad hat. Sie finden sich in jedem Alter, bevorzugt über 40. Zu 86 % (WELCH) sind Frauen betroffen.

3. Wuchernde Struma Langhans

Synonyma: organoides Schilddrüsen-Carcinom, wucherndes Adenom. Die wuchernde Struma steht sowohl dem histo- logischen Bild als auch dem Verlauf nach zwischen Adenom und Carcinom. Sie besteht in den meisten Fällen aus einem, seltener aus mehreren von einer Kapsel umgebenen Knoten, die weich und auf dem Schnitt von grauweißer bis brauner Farbe sind. In ihrem Zentrum findet man oft eine strah- lenförmige Narbe, von der radiäre Septen zur Kapsel ziehen. Das Parenchym wuchert an der Peripherie in großen Feldern und breiten Strängen, in denen gegen das Zentrum des Knotens zunehmend kleine runde Lumina auf- treten. So entstehen gitter- oder siebartige Bilder, die manchmal einem kleinfollikulären Adenom ähneln (Bild 3).

Es läßt sich also ein Differenzierungsverlust vom Zentrum zur Peripherie erkennen, wo die wuchernde Struma die Kapsel durchbricht und in Gefäße und Lymphspalten eindringt. Mitosen sind nicht zahlreich. Von dieser Form gibt es fließende Übergänge zum medullären Carcinom einerseits und zum trabekulären oder follikulären Adenom andererseits. Nicht selten beobachtet man auch Papillenbildung und Hürthlezzellen.



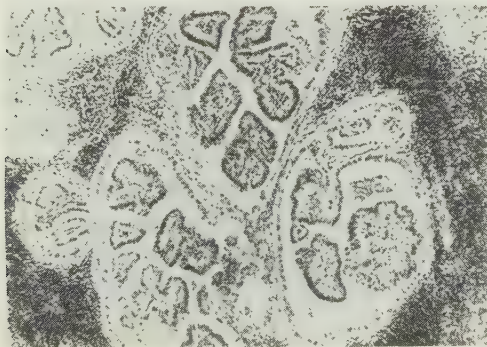
Wuchernde Struma Langhans.

Die wuchernde Struma metastasiert auf dem Lymphweg in die cervikalen und mediastinalen Lymphknoten, häufiger aber auf dem Blutweg in Lunge und Skelett. Die Lungenmetastasen zeigen meist expansives Wachstum, können sich jedoch auch über Jahre unverändert erhalten. In anderen Fällen wachsen sie infiltrierend und füllen Lungenalveolen und Lymphgefäße aus. Sie haben dann trabekuläre oder solide Struktur. Die Knochenmetastasen können mit ausgedehnter Zerstörung einhergehen und zu Spontanfrakturen führen. Gewöhnlich wachsen Primärtumor und Metastasen langsam und befallen erst spät die Gefäße und Nerven des Halses. Deswegen ist die Prognose günstiger als beim Carcinom. Sehr ausgeprägt ist die Neigung zu Rezidiven. WALTHARD berichtet über einen Fall, in

dem es noch 20 Jahre nach der Operation zu einem Rezidiv kam. In der Regel entwickelt sich die wuchernde Struma aus einem Adenom und ist daher in Endemiegebieten sehr viel häufiger anzutreffen: DE QUERVAIN 45 % der malignen Strumen, SAEGESSER 36 %, WALTHARD 33 %. Bevorzugt werden Frauen zwischen 50 und 60 Jahren befallen. Zu erwähnen ist noch ein gutartiger Strumtyp, der immer wieder mit der wuchernden Struma verwechselt wird: es ist das solide Adenom bei Jugendlichen, das als Anpassungsversuch an den erhöhten Hormonbedarf angesehen werden muß. Das solide Adenom zeigt zwar starke Proliferation und neigt zu Rezidiven, setzt aber keine Metastasen und ist absolut gutartig. In Amerika wird es oft zu den Carcinomen gezählt (HUBER).

4. Papillom

Synonyma: malignes papilläres Adenom, papilläres Adenocarcinom. Makroskopisch läßt sich eine solide und eine cystische Form abgrenzen. Das solide Papillom ist von fester Konsistenz und hat auf dem Schnitt durch die hervorquellenden papillären Gebilde ein körniges Aussehen. Das cystische Papillom enthält mit Blut oder Sekret gefüllte Hohlräume, in die von der Wand aus die papillären Wucherungen vordringen. In manchen Fällen erinnert es an ein Ovarialkystom. Mikroskopisch ist das Bild des Papilloms gekennzeichnet durch reich verzweigte papilläre Wucherungen, ähnlich Zottenbäumen, mit ein- oder mehrschichtigem Epithel (Bild 4).



Papillom der Schilddrüse

Die einzelnen Zellen sind unregelmäßiger und größer, das Kolloid spärlicher und die Verzweigungen der Papillen stärker ausgeprägt als bei dem gutartigen "papillären, großfollikulären Adenom Wegelin". Mitosen sind spärlich, aber Infiltration der Kapsel, des angrenzenden Parenchyms oder der Lymphspalten ist immer zu beobachten. Die papillären Wucherungen können die Follikel so weitgehend ausfüllen, daß teilweise vor allem bei jüngeren Patienten das Bild der wuchernden Struma oder sogar des soliden Carcinoms entsteht. Tumoren mit rein papillärer Struktur sind nicht die Regel, gewöhnlich kommt zu der papillären eine follikuläre oder solide Komponente hinzu. Von den meisten Autoren (u.a. CRILE, WELCH, HUBER) wird der Tumor dann nach der vorherrschenden Komponente benannt. Aus der Gruppe der malignen Papillome (nach der amerikanischen Nomenklatur: papilläre Carcinome) trennen die Amerikaner noch das occulte papilläre Carcinom ab. Sie verstehen darunter die papillären Tumoren bis zu einem Durchmesser von 1,5 cm, die durch Lymphmetastasen auf sich aufmerksam machen oder zufällig bei der histologischen Untersuchung entdeckt werden. Früher wurden die Lymphmetastasen dieser kleinen Malignome allgemein als "lateral aberrierende Strumen", entstanden auf dem Boden embryonal versprengter Schilddrüsenkeime, verkannt. Papilläre Carcinome mit Abschnitten anaplastischen Wachstums rechnen CRILE, McNAMARA, HAZARD et al. zu den entdifferenzierten Carcinomen, da sie wie letztere gewöhnlich einen rapiden Verlauf nehmen. Das maligne Papillom metastasiert bevorzugt in die Lymphknoten. CRILE fand bei der Diagnose in 75 % der Fälle, FRAZEL und FOOTE in 84 % Lymphmetastasen. Dagegen werden Fernmetastasen zur Zeit der Diagnose nur ausnahmsweise beobachtet. Intraglanduläre Metastasen im anderen Schilddrüsenlappen fand WOOLNER et al. in 10 % der Fälle. Bei jüngeren Patienten, besonders bei Kindern wächst das Papillom stärker infiltrativ und metastasiert noch häufiger. Trotzdem betonen WOOLNER, CRILE, WELCH

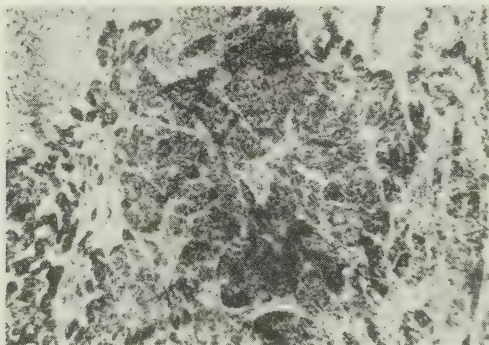
u.a., daß die Prognose bei Patienten unter 40 Jahren wesentlich besser ist als bei älteren. Die Gefahr für den Patienten besteht nach WOOLNER nicht in der Metastasierung, sondern in der Zerstörung des mittleren Halsgefüges. Doch wächst das Papillom sehr langsam, und die Mehrzahl der Patienten erreicht die 5-Jahresgrenze: WELCH 92 %, CRILE 94 %. Das Papillom ist die häufigste Form der Struma maligna des Nichtendemiegebietes: Nach KLEIN in Amerika 50 %, in Europa nur 10 %. Im Nichtendemiegebiet entsteht das Papillom meistens aus dem normalen Schilddrüsengewebe (WOOLNER, WELCH), im Endemiegebiet gewöhnlich auf dem Boden eines Adenoms (SAEGESSER, WALTHARD). Das Durchschnittsalter bei den malignen Papillomen wird von WOOLNER mit 40,5 Jahren, von WELCH mit 41 Jahren und von MEISSNER mit 42 Jahren angegeben. Abschließend wäre als Sonderform noch der nonencapsulated sklerosierende Tumor (GRAHAM) zu erwähnen, ein Mikro-Adeno-Carcinom mit reichlich fibrösem Struma, das in Strängen ins Nachbargewebe infiltriert. Man findet es vor allem in Basedow-Schilddrüsen. Es ist nur wenig maligne, ja kann sogar das ganze Leben hindurch latent bleiben (CRILE).

5. Carcinome

Während man in der anglo-amerikanischen Literatur bei Auftreten von Gefäßinfiltration und Metastasen von Carcinomen spricht, reserviert man in Europa die Bezeichnung Carcinom für diejenigen Tumoren, die sich durch Regellosigkeit ihres Aufbaus und schrankenloses Einwuchern in das bindegewebige Stroma auszeichnen. (PASSBENDER, WEGELIN). Man trennt das solide und anaplastische Carcinom, das Zylinderzell-Carcinom und das Plattenepithel-Carcinom ab.

Das solide Carcinom tritt in einem oder mehreren Knoten oder diffus ausgebreitet auf und ist auf dem Schnitt grauweiß gefärbt. Die Konsistenz wechselt mit dem Anteil des Stromas. Danach unterscheidet man zwischen dem

Carcinom medullare, - simplex und - scirrhosum.
Am häufigsten ist die medulläre Form. Das solide Carcinom zeigt Zellpolymorphie, Kernatypien und zahlreiche Mitosen und wächst in unregelmäßigen, breiten Strängen oder in ungleichen Haufen und Nestern (Bild 5).



Carcinoma solidum der Schilddrüse.

Manchmal sieht man auch netzartige Struktur und sogar Ausdifferenzierung zu Follikeln mit Kolloidbildung. Dann wird die Grenze zur wuchernden Struma unscharf. Nur gradmäßig vom soliden Carcinom unterschieden ist das anaplastische Carcinom, das ohne Andeutung einer Differenzierung diffus infiltriert. Die Auflösung der Zellverbände und die Polymorphie der Zellen können soweit gehen, daß die Differenzialdiagnose gegen das Carcino-Sarkom und das Sarkom schwierig wird. Metastasierung erfolgt auf dem Lymph- und Blutweg. Die Prognose ist entschieden schlechter als bei allen bisher beschriebenen Gruppen. Die anaplastischen Carcinome insbesondere führen meist jeder Therapie zum Trotz innerhalb eines halben Jahres zum Tode. In der besser differenzierten soliden Gruppe ist das Wachstum langsamer und die Prognose besser, wenn auch nahezu immer infaust.

In beiden Gruppen zusammen erreichen die 5-Jahresgrenze nach HARE 20 %, nach LATHEY 22 % und nach JACOBSON 29 %. Das solide und anaplastische Carcinom entsteht überwiegend entweder direkt aus einem parenchymateusen Adenom oder indirekt über die wuchernde Struma. Doch kann es sich in nichtendemischen Gebieten auch aus dem normalen Schilddrüsenparenchym entwickeln. Es ist dann aber seltener als in Endemiegebieten. KLEIN gibt für Europa durchschnittlich 55 %, für Amerika 30 % an. Frauen im Carcinomalter werden bevorzugt befallen.

Ähnlich wie das solide Carcinom verhält sich das seltene Plattenepithel-Carcinom.

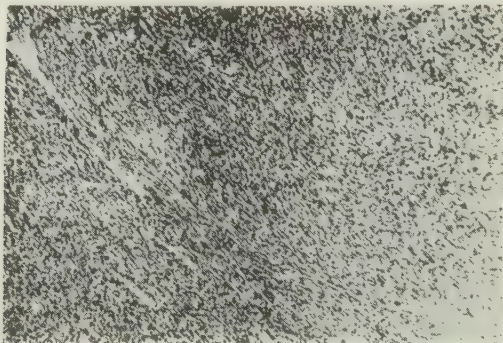
Es ist umstritten, ob es sich durch Metaplasie des Schilddrüsenepithels in einer Thyreoiditis oder Strumitis entwickelt, oder ob es extrathyreoidaler Herkunft ist.

Nicht häufiger als das Plattenepithel-Carcinom ist das Zylinderzell-Carcinom, das charakterisiert wird durch netzartig angeordnete Drüsenschläuche und solide Stränge und Ähnlichkeit mit dem Adeno-Carcinom des Magen - Darm - Traktes hat. WEGELIN und ALBERTINI nehmen seine Entstehung aus dem tubulären Adenom an, während es andere Autoren als eine Weiterentwicklung des malignen Papilloms auffassen.

II. Sarkome

Die Mehrzahl der amerikanischen und europäischen Autoren (WOOLNER, CRILE, HUBER, WALTHARD) ist der Ansicht, daß in der Schilddrüse dieselben Sarkomformen auftreten können wie in anderen Organen mit bindegewebigem Stroma. Nur diagnostizieren die Amerikaner wesentlich seltener Schilddrüsensarkome, da sie viele Formen, die in Europa als Sarkome angesehen werden, zu Carcinomen rechnen. So bezeichnen sie z.B. unsere Rundzellen-Sarkome vielfach als

kleinzelliges Carcinom, unser Carcino-Sarkom, einen Teil der Spindelzell-Sarkome und das Riesenzell-Sarkom als Riesenzell-Carcinom und einen Teil unserer Fibro- und Polymorph-Zell-Sarkome als anaplastische Carcinome. (Bild 6).



Spindelzellensarkom der Schilddrüse.

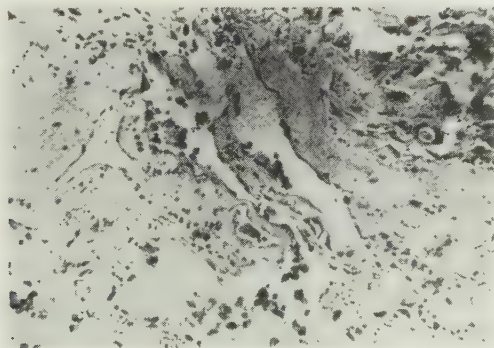
Unbestreitbar ist die Unterscheidung von Carcinom und Sarkom oft sehr schwierig. Eine wichtige, in Amerika bisher wenig beachtete Hilfe soll das Auftreten der Intima-sarkomatose bei Sarkomen sein. Nach HEDINGER erfolgt nämlich bei Sarkomen im Gegensatz zu den Carcinomen kein direkter Einbruch der Geschwulstzellen in die Venen, sondern der Tumor wuchert zuerst in der von Endothel bedeckten stark verdickten Intima.

Die Sarkome, insbesondere die Rundzell-Sarkome, metastasieren schon früh auf dem Lymph- und Blutweg und zeigen ein rasch zerstörendes Wachstum. Trotz frühzeitiger Diagnose sterben die meisten Patienten innerhalb eines halben Jahres (MESSINETTI, TOMASEO). Wie die soliden Carcinome gehen auch die Sarkome überwiegend von den Knotenstrumen des Endemiegebietes aus. ZAUNBAUER gibt ihren Anteil an den malignen Strumen mit 28,7 %, RICHARD mit 17,5 % und

THALMANN mit 14 % an. Mit dem Wirksamwerden der Jodprophylaxe soll ihre Zahl auch im Endemiegebiet zurückgehen: WALTHARD berichtet 1962 von nur 8,3 %. Männer und Frauen zwischen 60 und 70 Jahren werden etwa gleich häufig betroffen.

III. Hämangioendotheliom

In Amerika ist das Hämangioendotheliom unbekannt und wird, wenn es auftritt, zum anaplastischen Carcinom gerechnet. Doch stellt es ohne Zweifel eine morphologische Sonderform dar. Am Präparat sieht man einen Adenomknoten mit einer von Blut und Hyalin ausgefüllten Zyste. Am Rande der Zyste findet sich graurotes Tumorgewebe. Histologisch wird der Tumor charakterisiert durch enge bis cavernöse Bluträume, die von einer ein- oder mehrreihigen Epithellage ausgekleidet sind, weiterhin durch strangartige solide Wucherungen (Bild 7).



Hämangioendotheliom der Schilddrüse.

Die Zellen zeigen starke Polymorphie, häufige Mitosen und evtl. Riesenkerne. Sie haben die Fähigkeit der Erythrophagocyste. Durch Arrosion der Gefäße oder Zerfall der Bluträume der Geschwulst kommt es gewöhnlich zu ausge-

dehnten Blutungen in Primärtumor und Metastasen. Das H.E. ist wie die Sarkome ein rasch wachsendes Malignom mit letaler Prognose. Es kommt fast nur im Endemiegebiet vor: (nach THALMANN 14 %, nach ZAUNBAUER 10 % der malignen Strumen), was für seine Entstehung im Adenom spricht. WALTHARD und WEGELIN vermuten als Ausgangspunkt Teleangiectasien in regressiven Adenomen. ALBERTINI dagegen glaubt nicht, daß das H.E. aus Gefäßwandendothelien hervorgeht: er hält es vielmehr für ein angioplastisches Reticulosarkom. Gelegentlich kommt das H.E. bei Jugendlichen vor, doch werden vor allem Männer im höheren Alter betroffen.

IV. Carcino - Sarkom

Das Carcino-Sarkom der Schilddrüse ist ein umstrittener Geschwulsttyp. In Amerika wird es meistens zu den undifferenzierten Carcinomen gezählt. Es gibt zwei Entstehungsmöglichkeiten. Entwickelt sich in dem einen Schilddrüsenlappen ein Carcinom, in dem anderen ein Sarkom und durchwachsen sich beide Geschwülste, so haben wir den seltenen Fall eines Kollisionstumors. Wenn in einem Schilddrüsen-Carcinom das Stroma sekundär sarkomatös entartet, spricht man von einem Induktionstumor. In Verlauf und Prognose ist das Carcino-Sarkom dem undifferenzierten Carcinom ähnlich. Es wird von WALTHARD mit 1 % der malignen Strumen angegeben.

Häufigkeit

=====

Die Seltenheit der Erkrankung und die geringe Anzahl von Sektionsstatistiken in den letzten Jahrzehnten erschweren es, genaue Angaben über die Häufigkeit des Schilddrüsenkrebses zu machen. Die größeren Autopsieserien sind hauptsächlich in der älteren Literatur vorhanden.

WEGELIN stellte eine vergleichende Statistik auf, die die voneinander in mehr oder minder großem Maße abweichenden Ergebnisse der einzelnen Forscher aufdeckte.

	Autopsien	Struma maligna
Bern (Wegelin)	15 250	159 = 1,04 %
Wien (Hinterstoisser)	18 147	50 = 0,27 %
Prag (Pick)	7 700	17 = 0,22 %
Berlin (Staemmler)	13 426	13 = 0,09 %
Berlin (Nußbaum)	9 619	29 = 0,315 %
USA (Wilson)	40 847	44 = 0,11 %

Neuere Zahlen vom Boston City Hospital decken nur 5 Fälle von Schilddrüsenkarzinomen bei 18 668 Autopsien = 0,020 % auf. (SLOAN und FRANTZ).

Am Peter Bent Brigham und Massachusetts Hospital kam ein Schilddrüsenkarzinom auf 1000 Autopsien. (VANDERLAAN). COLE, MAJARAKIS und SLAUGHTER wiesen jedoch darauf hin, daß diese Ergebnisse in folgendem Zusammenhang gesehen werden müssen: Nur 0,59 % der 544 918 Einweisungen in das Boston City Hospital erfolgten wegen eines Kropfleidens; wohingegen beim Illinois Research Hospital 1,7 % von 68 573 Krankenhauseinweisungen ein Strumaleiden aufwiesen. Beim Vergleich dieser Zahlen erwartet man ein häufigeres Vorkommen von Schilddrüsenkarzinomen im Autopsiematerial von Illinois; ein auffallender Unterschied ist aber nicht vorhanden.

Innerhalb der untersuchten Periode von 1900 bis Mitte 1964 im Sektionsgut des pathologischen Institutes der Universität Zürich wurden 81 896 Sektionen durchgeführt und dabei folgende Tabelle aufgestellt:

Tabelle 4

Jahre	Zahl der Sektionen	Zahl der Schilddrüsenmalignome		
		absolut	% der Sektionen	% der Krebsfälle
1900 - 1904	2 279	19	0,83	7,6
1905 - 1909	2 661	10	0,38	3,7
1910 - 1914	3 397	22	0,65	5,9
1915 - 1919	3 886	9	0,23	2,3
1920 - 1924	3 724	15	0,40	3,2
1925 - 1929	5 288	21	0,40	2,8
1930 - 1934	6 838	38	0,56	3,4
1935 - 1939	7 316	38	0,52	3,0
1940 - 1944	7 727	34	0,44	2,4
1945 - 1949	8 451	60	0,71	3,2
1950 - 1954	8 862	48	0,54	2,1
1955 - 1959	10 353	45	0,43	1,6
1960 - 1964	11 114	57	0,51	2,1
1900 - 1964	81 896	416	0,51	2,6

Das Operationsmaterial des pathologischen Institutes der Universität Zürich von 1900 bis Mitte 1964 umfaßt 409 176 histologische Untersuchungen. In 964 Fällen, d.h. in 0,24 % aller Untersuchungen, wurde die Diagnose auf Struma maligna gestellt:

Tabelle 5

Jahre	Zahl der Untersuchungen	Zahl der Malignome	
		absolut	% d. Untersuchungen
1900 - 1904	2 831	37	1,30
1905 - 1909	3 132	29	0,90
1910 - 1914	4 194	44	1,05
1915 - 1919	5 828	38	0,65
1920 - 1924	12 193	59	0,49
1925 - 1929	18 832	80	0,43
1930 - 1934	26 153	89	0,34
1935 - 1939	35 161	109	0,31
1940 - 1944	40 481	111	0,27
1945 - 1949	58 265	110	0,19
1950 - 1954	53 023	61	0,12
1955 - 1959	74 542	101	0,14
1960 - 1964	74 541	96	0,13
1900 - 1964	409 176	964	0,24

Die Beziehungen von Struma maligna zur Gesamtzahl der bösartigen Geschwülste ergeben sich aus der von

BARTHELIS 1928 gebrachten Übersicht:

Feilchenfeld (Leipzig)	0,2 %
Reichelmann (Rostock)	0,7 %
Redlich (Berlin)	0,6 %
Stevenson (England)	0,4 %
Jeanselne und Barbe (Paris)	0,23 %
Chiari (Prag)	0,24 %
Limacher (Bern)	1,07 %
Dreyer (Hamburg)	0,36 %.

In einer Statistik aus den USA, die von der amerikanischen Krebsgesellschaft herausgegeben wurde, tritt ein Schilddrüsenkrebs in 0,4 % der durch Krebs herbeigeführten Todesfälle auf. (SLOAN und FRANTZ, 1955).

Im Operationsmaterial finden wir für die bösartigen im Vergleich zu den gutartigen Strumen Verhältniszahlen, die zwischen 0,7 und 8,8 % schwanken, wobei die höchsten Werte aus dem Operationsmaterial von Th. KOCHER hervorgehen (DE QUERVAIN). Bei GOHRBANDT macht die Struma maligna in Kropfgegenden 4 - 5 % der zur Operation kommenden Strumen aus, während sie in kropfarmen Gegenden bis zu zehnmal seltener ist.

In LINDSAY's Statistik aus dem Jahre 1960, die 7 508 Schilddrüsenoperationen umfaßt, die in der Zeit von Januar 1920 bis Dezember 1954 an der Universität des Kalifornia Hospitals ausgeführt wurden, waren 293 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom = 3,8 % der Fälle.

SURRIDGE und KROGER beobachteten 782 Fälle von knotigen Strumen; davon waren 7,8 % maligne.

Über das Häufigkeitsverhältnis der einzelnen histologischen Typen der malignen Struma zueinander lassen sich folgende Angaben in der Literatur finden:

Nach GOHRBANDT haben wir bei den krebsigen Erkrankungen der Schilddrüse als Hauptform die metastasierende Struma (kleinzelliges, metastasierendes Adenom) und die wuchernde Struma nach LANGHANS. Das Sarkom ist wesentlich seltener als das Carcinom. Haemangioendotheliome sind sehr selten.

In den anglo-amerikanischen Arbeiten der letzten Jahre, in denen nur noch von Schilddrüsenkarzinomen und -sarkomen gesprochen wird - wie schon früher aufgezeigt - führt man alle histologischen Formen der Struma maligna auf 3 Grundtypen des Carcinoms zurück. Es herrschen die weniger bösartigen, papillären Carcinome vor, im Gegensatz zu früher, wo man am häufigsten den hochmalignen, undifferenzierten Krebs beobachtete. (WINSHIP). WINSHIP stellte eine Statistik von Schilddrüsenkarzinomen zusammen, die neben eigenen Fällen, Schilddrüsentumoren aus zahlreichen amerikanischen und westeuropäischen Kliniken umfaßte. Er ordnete diese Tumoren nach festgelegten, histologischen Kriterien ein. Die Aufstellung umfaßte 924 Fälle.

Histologische Formen von Schilddrüsen-Carcinomen

histologischer Typ	Fälle	%
papilläres Ca.	573	62
follikuläres Ca.	185	20
undifferenziertes Ca.	166	18

In einigen Gegenden überwiegen jedoch die undifferenzierten Carcinome die vom papillären Typ (WINDEYER; WELIT).

DANIELSEN aus Norwegen fand bei seinen Kranken in 75 % der Fälle ein papilläres Carcinom.

Szintigraphische Häufigkeit:

Mit Hilfe der Szintigraphie können klinisch als umschriebene, gewebliche Konsistenzvermehrung tastbare Schilddrüsenknoten entsprechend ihrer Fähigkeit, 131 J zu speichern, dargestellt werden. Aufgrund vergleichender Untersuchungen von DOBYNS und Mitarbeiter bei normalen und knotigen Schilddrüsen unterscheidet man heute nach dem Speichergrad die 3 Knotentypen: "kalter", "warmer" und "heißer" Knoten. Kalte Knoten zeigen deutlich verringerte oder keine Radiojodaufnahme im Vergleich zum umgebenden Drüsengewebe. Warme Knoten weisen gleich hohe Affinität gegenüber ihrer Umgebung, heiße Knoten eine deutlich gesteigerte Speicherung auf.

Von dem in der Schilddrüse gespeicherten radioaktiven Jod geht eine kurzwellige elektromagnetische Strahlung, die Gammastrahlung aus. Der Nachweis dieser Strahlen erfolgt hier mit Hilfe sogenannter Szintillationszähler. Sie enthalten ein Kristall (Szintillationskristall, meist NaJ mit Thallium aktiviert), in welchem die auftreffenden Gammastrahlen in Lichtblitze umgewandelt werden (Scintillatio, lat. Funkeln). Die Intensität der erzeugten Lichtblitze ist proportional zur Energie der gemessenen Gammastrahlung. Das Licht fällt auf eine Photokathode, löst hier seiner Intensität entsprechend Elektronen aus, die in einem Photomultiplier (Sekundärelektronenvervielfacher) zahlenmäßig um den Faktor $10^5 - 10^6$ vervielfacht werden. Am Ausgang des Multipliers wird so ein Impuls abgegeben,

der nach Verstärkung und Filterung einem Registriergerät mit Schreibvorrichtung zugeführt wird. Der Szintillationszähler beschreibt über der Schilddrüse eine abtastende rasterförmige Bewegung. Während des Abtastvorganges können synchron auf einen laufenden Papierstreifen im Takt der gemessenen Impulsrate Strich bzw. Punkte aufgedruckt werden. Die Strichdicke ist dabei ein Maß für die Strahlungsintensität. Das auf diese (vereinfacht beschriebene) Weise entstehende Verteilungsmuster des radioaktiven Jods in der Schilddrüse liefert ihr Szintigramm, welches bei normalem Drüsenaufbau die bekannte Schmetterlingsform, speziell bei pathologischen Knotenbildungen die eingangs erwähnten möglichen Abwandlungen zeigt.

Nach der überwiegenden Zahl der Mitteilungen über Schilddrüsencarcinome finden sich solche nur vereinzelt in warmen und sehr selten in heißen Knoten. Die Malignomrate kalter Knoten liegt jedoch wesentlich höher. Nach einer Übersicht von BÖRNER und Mitarbeiter schwanken die Angaben zwischen 4,8 % und 58 %. Als Ursache für derart differierende statistische Ergebnisse sind unter anderem folgende Faktoren in Erwägung zu ziehen. Einmal ist es die geographisch deutlich unterschiedliche Carcinomhäufung mit Überwiegen in endemischen gegenüber Gebieten sporadischen Kropfauftretens. In Endemiegebieten kann mit einer rund 5mal höheren Befallsrate gerechnet werden. Als weiterer Faktor die nur von einem Teil der Autoren angewendete TSH-Belastung, unter welcher ein relativ inaktiver Knoten dann doch 131 J speichert - mit der Folge einer statistisch höheren Malignomrate.

Auf diese Möglichkeit weisen GIBBS und Mitarbeiter hin. Der TSH-(Thyroid stimulating Hormone) Test (oder TSH-Belastung) bewirkt dabei eine Steigerung des intrathyreoidalen Jodumsatzes, welcher sich szintigraphisch als vermehrte Radiojod-speicherung auswirkt. Die Autoren stellten fest, daß relativ kalte Knoten nach 3tägiger Verabreichung von täglich 10. I.E. TSH im Wiederholungsszintigramm speichernd und damit warm werden können. Diese Knoten kommen, da sie kaum malignitätsverdächtig sind, statistisch nicht zur Berücksichtigung.

Weiterhin dürfte neben der unterschiedlichen Größe und Auswahl des Krankengutes die schwierige und daher nicht einheitliche Interpretation des morphologischen Zellbildes bezüglich Malignität eine Rolle spielen. Die Mehrzahl der Mitteilungen weist Werte zwischen 15 - 30 % aus, weshalb kalte Knoten in der Schilddrüse mit Recht als carcinomverdächtig gelten. (Tab. 6).

		Kalte Knoten	Malignität %
Bay	(1966)	650	16
Greene	(1957)	109	20
Kuhn	(1965)	keine Angaben	20 - 30
Shimaoka	(1964)	88	10
Horst	(1960)	154	27
Gibbs	(1965)	25	24
Becker	(1964)	keine Angaben	30
Perlmutter	(1956)	99	23
Zukschwerdt	(1963)	219	21
Attie	(1960)	63	24
Groesbeck	(1959)	140	14,2
Eigenes Krankengut	(1967)	159	15,7

Prinzipiell hängt der szintigraphische Nachweis inaktiver Schilddrüsenbezirke von ihrer räumlichen Größe ab. Eingehende Untersuchungen von THIEMANN zeigten, daß es mit den heute gebräuchlichen Szintiscannern dank der Verwendung hochauflösender Feinfokuskollimatoren unter optimalen Bedingungen möglich ist, inaktive Knoten bis herab zu rund 20 mm Durchmesser nachzuweisen. Alle kleineren inaktiven Tumoren stellen sich szintigraphisch als sogenannte pseudowarme Knoten dar. Sofern sie tastbar sind, kann das Szintigramm hier also keinen weiteren diagnostischen Aufschluß vermitteln. Die Aktivitätsbelegung der Schilddrüsenkarzinome im Szintigramm (Inaktivitätsgrad) steht in engem Zusammenhang mit ihrer histologischen Differenzierung. Wie aus Untersuchungen der (spontanen 131 J-

Speicherfähigkeit dieser Carcinome hervorgeht, nimmt dieselbe mit zunehmender Entdifferenzierung ab. Die differenzierten Tumoren (follikuläres und papilläres Carcinom) können noch begrenzt J 131 aufnehmen, die Mehrzahl der Carcinome speichert mangelhaft oder gar nicht. Falls 131 J-Aufnahme vorhanden, erreicht sie nach SAEGESSER nur 3 - 17 % derjenigen der normalen Schilddrüse, und nur 12 - 25 % aller Carcinome besitzen überhaupt eine schilddrüsenpezifische Aktivität.

(PÖRTENER und UNGEHEUER)

Altersverteilung

=====

Allgemeine Krebsstatistiken zeigen auf, daß das Carcinom eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters ist. Auch für die Schilddrüse malignome wurde bis etwa 1945 von den meisten Autoren das bevorzugte Lebensalter mit 40 bis 70 Jahren angegeben.

WINSHIP kommt auf Grund von eingehenden Studien zu der Überzeugung, daß das Schilddrüsenkarzinom, im Gegensatz zu den anderen Organkrebsen, nicht auf die höheren Altersgruppen beschränkt ist. In seinem Material sind annähernd 15 % der Patienten weniger als 30 Jahre alt. Er sammelte 334 Fälle von Erkrankten, die zum Zeitpunkt der Operation zwischen 4 Monaten und 15 Jahre alt waren. 12 der Kinder hatten schon bei der Geburt einen Tumor, der sich bei der später durchgeführten histologischen Untersuchung jedesmal als Carcinom erwies.

In einer Aufstellung von GATTIG befanden sich 30 % der Erkrankten zwischen dem 25. und 40. Lebensjahr, während 70 % zwischen 40 und 70 Jahre alt waren. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch HORN, WELTY, BROOKS, RHOADS und PENDERGASS. PEMBERTON wies 1954 darauf hin, daß Schilddrüsentumoren bei Kindern unter 14 Jahren in 2 - 3 % aller Erkrankungsfälle auftreten, während nahezu ein Drittel aller papillären Carcinome Kinder und jugendliche Erwachsene betrifft.

SLOAN und FRANTZ berichten aus der Mayoklinik von 744 gesammelten Fällen. 69,6 % waren im Alter zwischen 40 und 70 Jahren; das Durchschnittsalter von 53 Jahren; in Kalifornien fand SURRIDGE und KROGER ein solches von 46,5 Jahren.

Nach DE QUERVAIN ist die Altersverteilung für die einzelnen histologischen Formen der Struma maligna etwas verschieden. Während die wuchernde Struma nach LANGHANS ab und zu schon bei Kindern und Heranwachsenden angetroffen wird, werden die

übrigen Formen, mit wenigen Ausnahmen, erst bei Erwachsenen im sogenannten Krebsalter beobachtet. Dies gilt bei ihm grundsätzlich auch für das Carcinom und Sarkom.

FRANCE und KONDY, WHINSHIP, LINDSAY und PEMBERTON stimmen jedoch überein, daß das papilläre Carcinom, dem man eine weniger große Malignität zuschreibt, häufiger in den ersten Dezennien auftritt. Bei Patienten unter und über 40 Jahren kommt die mehr maligne, follikuläre Form ungefähr im gleichen Prozentsatz vor: 45 % unter 40 Jahren, 48 % über 40 Jahren. Das anaplastische Carcinom, das sich durch seine hohe Malignität auszeichnet, bevorzugt die höheren Lebensjahre.

Das Schilddrüsensarkom kommt sehr häufig im jugendlichen Alter vor, wie bekanntlich die Sarkome im allgemeinen die ersten Lebensjahrzehnte vorziehen.

Nach CAMPBELL, DOLL und LETCHNER, die über die Altersverteilung von 2410 Schilddrüsen-Malignomen in England und Wales von 1948 - 1954 berichten, liegt das Maximum ähnlich wie in den USA relativ spät in der Altersgruppe 64 - 74 Jahre. Die Fünf-Jahre-Überlebensrate ist bei jüngeren Patienten sehr hoch (93 %) und mit zunehmendem Alter stark abnehmend (20 %). Die Ursache hierfür ist, daß in der Jugend die papilläre Form des Schilddrüsen-Neoplasmas, im Alter dagegen das anaplastische Carcinom überwiegt.

Geschlechtsabhängigkeit

Die Schilddrüsentumoren werden wie alle anderen Erkrankungen der glandula thyreidea praedominant bei Frauen gefunden. Annähernd 65 % aller Patienten, die an Schilddrüsenmalignomen erkranken, sind weiblichen Geschlechts. Man hat versucht, diese Geschlechtsunterschiede mit dem zyklischen Einfluß von oestrogenem Hormon zu erklären; tatsächliche Beweise dafür sind jedoch nicht vorhanden (WINSHIP). Mc CLINTOCK stellt fest, daß Knoten in der Schilddrüse bei Männern seltener auftreten, werden sie aber gefunden, dann sind sie dreimal mehr krebbsverdächtig als ähnliche Knoten bei Frauen. Im Krankenmaterial von LINDSAY fanden sich 293 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom, davon waren 66 Männer und 227 Frauen (= 1 : 3,43); d.h. in 77 % der Fälle erkrankten also Frauen.

SLOAN und FRANTZ berichten von 282 Patienten; das Verhältnis von Frauen zu Männern war 4 : 1. Bezieht man diese Verhältniszahl auf Altersgruppen, so beträgt sie in der Gruppe bis zu 40 Jahren 6 : 1, in der Gruppe über 40 Jahren 3 : 1. Diese Zahlen stehen in scharfem Gegensatz zu der Verhältniszahl bei benignen Knotenkröpfen in der älteren Gruppe; hier ist sie nämlich 9 : 1. SLOAN und FRANTZ führen weiter aus, daß das Schilddrüsenkarzinom bei Kindern im Alter von 0 - 15 Jahren in 66,6 % der Fälle das weibliche Geschlecht betrifft; dies entspricht einem Verhältnis von 2 : 1. Bei Männern jedoch ist das Verhältnis von malignen zu benignen Erkrankungen relativ höher als beim weiblichen Geschlecht, so daß jeder Knoten in der Schilddrüse beim Manne mit Verdacht betrachtet werden soll.

In der Statistik von PEMBERTON und BLACK findet sich eine Verhältniszahl von männlichen zu weiblichen Carcinomkranken von 1 : 1,7.

Rezidiv einer Struma maligna in der Schwangerschaft

Bei einer 36jährigen Patientin entstand in der Pubertät eine Struma, die mit jeder Gravidität an Größe zunahm. Während der 4. Schwangerschaft entwickelte sich eine Struma maligna. Eine Strumektomie, gefolgt von einer J-131-Tumorthrapieserie führte zur Besserung des Lokalbefundes und zur Rückbildung von szintigraphisch aber nicht röntgenologisch nachweisbaren Oberarm- und Wirbelsäulenmetastasen. 4 Jahre später kam es in der 6. Schwangerschaft zur Ausbildung eines malignen Lokalrezidivs mit Metastasierung in das Mediastinum und in die Wirbelsäule. Nach vorzeitiger Entbindung eines somatisch gesunden Kindes durch Kaiserschnitt gelang es in der Folgezeit, durch eine erneute J-131-Tumorbehandlung eine Rückbildung des Lokalrezidivs und der Metastasen im Mediastinum zu erreichen (EMRICH).

Bei diesem Krankheitsverlauf sind drei Phänomene von Interesse:

1. die hormonale Abhängigkeit des Strumawachstums.

Die Struma maligna kommt häufig im endemischen Kropfgebiet vor (KLEIN). Oft sind ihrer Entwicklung eine oder mehrere Operationen gutartiger Knotenkröpfe vorausgegangen (SLOAN, PABST). Wie eine durch den Jodmangel angeregte gesteigerte TSH-Produktion als Ursache für das Wachstum einer gutartigen Struma angesehen wird, so wird auch dieser hormonale Faktor mit der Entwicklung der Struma maligna in Zusammenhang gebracht (KLEIN).

Dabei kommt es zunächst zum gutartigen Adenom im Sinne einer lokal dysregulierten Leistungshyperplasie (LETTERER), wodurch aber auch das Wachstum latenter maligner Zellen beschleunigt wird (KIRSCHBAUM).

Während in der Literatur die Angaben über die Geschlechtsverteilung bei der Struma maligna divergieren, überwiegen im eigenen Krankengut die Frauen (v. zur MÜHLEN). Der hormonale Reiz einer Schwangerschaft scheint ein weiterer Faktor für die

Entstehung bzw. Progredienz maligner Strumen zu sein (EWING, PABST). Andererseits beobachteten WINSHIP und ROSVOLL bei 12 Patientinnen mit juvenilem Schilddrüsen-carcinom in keinem Fall eine Ausbildung von Rezidiven während späterer Schwangerschaften. Eine Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung einer Schwangerschaft scheint keine Verzögerung des einmal eingeleiteten malignen Wachstums zu bewirken, im Gegensatz wurde der Krankheitsverlauf hierdurch verschiedentlich beschleunigt (SMITH).

2. der histologische Aufbau der Struma.

Während die Struktur der 1952 entfernten Struma leider nicht bekannt ist, zeigte das 1956 gewonnene Operationspräparat eine teils follikulär, teils trabekulär wachsende Struma maligna Langhans. Dieser Typ wird häufig in bereits vorher adenomatös veränderten Strumen gesehen (McDERMOTT). In Übereinstimmung mit den über diesen Strumatyp vorliegenden Erfahrungen waren 1956 Strumatyp und Oberarmmetastase mit Radiojod gut zu beeinflussen, ebenso 1961 das Lokalrezidiv und die Metastase im Mediastinum. Über der Wirbelsäulenmetastase war keine J-131-Speicherung nachzuweisen. Wahrscheinlich handelt es sich hier um eine nicht J-131-aufnehmende, langsam wachsende Metastase.

3. Die Austragung einer normalen Schwangerschaft nach einer Radiojodbehandlung mit 283 mC.

Über die Beeinflussung der Gonaden durch eine vorausgegangene Radiojodtherapie ist bisher nur wenig bekannt. 1953 berichteten BRUNNER und MÜLLER über die Austragung einer normalen Schwangerschaft nach einer früheren Tumorthherapie mit 95 mC J-131, 1956 MALOOF et al. über zwei normale Geburten bei einer Patientin nach einer Tumorthherapie mit 140 mC J-131. Andererseits sahen MALOOF et al. bei zwei Patientinnen mit großen jodspeichernden Beckenmetastasen nach Radiojodtherapie Amenorrhöen. Über Mutationen liegen bisher noch keine Berichte vor. Im Einzelfall wird es schwer abzugrenzen sein, ob eine Infer-

tilität durch die Gonadenschädigung oder durch die künstliche Hypothyreose bedingt ist. Nach unserer Kenntnis der Literatur ist bei dieser Patientin mit 283 mC J-131 die höchstdosierte Therapie der Austragung eines normalen Kindes vorausgegangen.

Maligne Rezidive primär gutartiger Strumen
=====

Unter 143 Patienten finden sich 16 Fälle, die diesen Anforderungen entsprechen, d.h. in 11 % seiner (EGLOFF) Schilddrüsenmalignome liegt ein malignes Rezidiv vor. Wie man später sehen wird, handelt es sich dabei nur um epitheliale Geschwülste oder Kollisionstumoren eines epithelialen mit einem nicht-epithelialen Malignom. Bezogen auf die epithelialen malignen Schilddrüsentumoren macht daher der Prozentsatz maligner Rezidivstrumen sogar 21 % aus. Diese 16 Rezidivstrumen verteilen sich auf 11 Frauen und 5 Männer, während in der Gesamtstatistik 76 Frauen neben 67 Männern zu finden sind.

Bei Durchsicht der Krankheitsangaben drängt sich eine Unterteilung in verschiedene Gruppen auf. In der ersten Gruppe sind Fälle zu finden, bei denen auch retrospektiv gesagt werden kann, daß die erste Strumaresektion mit sehr großer Wahrscheinlichkeit an einer gutartigen Struma ausgeführt wurde. In der zweiten Gruppe sind jene Fälle zu suchen, bei denen die Erststruma wahrscheinlich gutartig war, und in der dritten Gruppe jene Fälle, bei denen sowohl Verlauf als auch Nachkontrolle der histologischen Präparate der Erststruma eine primäre, aber verkannte Malignität nahelegen.

2 Fälle, die beiden Beobachtungen der Gruppe III, erweisen sich bei der Nachkontrolle als primär maligne Kröpfe und werden deshalb, da sie unserer Definition nicht entsprechen, ausgeschlossen. Die verbleibenden 14 Fälle ergeben einen Prozentsatz von 9,8 % aller malignen und 18,4 % aller epithelialen Tumoren und der Kollisionsgeschwülste.

Bei den 6 Fällen der Gruppe I liegen die Erstoperationen so weit zurück, daß an der Gutartigkeit der Erststruma kaum zu zweifeln ist. Das kürzeste Intervall beträgt 12 Jahre. In den meisten Fällen bleibt die Struma nach der ersten Operation lange Zeit völlig ruhig, um dann nach Auftreten des Rezidivs in relativ kurzer Zeit zum Tod zu führen.

Auch bei den Fällen der Gruppe II hat EGLOFF durchwegs mit den Untersuchern der Erststruma deren Gutartigkeit angenommen. Nach Ansicht HUBERS müßte allerdings an der Benignität einiger Fälle gezweifelt werden, nämlich dann, wenn die histologische Untersuchung der Erststruma einen Befund ergab, der an der Grenze der Gutartigkeit steht, also zum Beispiel großzelliges Adenom oder papilläres Cystadenom. Er lehnt die primäre Gutartigkeit auch dann ab, wenn das maligne Rezidiv einem histologischen Typ entspricht, der für seine Entwicklung lange Zeit brauchen kann, oder wenn zwischen Ersteintritt und Feststellen der Malignität wiederholte Eingriffe wegen vermeintlich gutartiger Rezidive stattfanden.

Die histologischen Sektionsdiagnosen der Rezidivfälle sind in Tabelle zusammengestellt, wo sie auch mit den epithelialen Tumoren des Gesamtkrankengutes verglichen werden. Die Gesamtzahl der Rezidivstrumen ist allerdings sehr klein, so daß derartige Vergleiche nur beschränkten Wert haben. Auffällig ist aber doch der große Prozentsatz an Hürthlezzellcarcinomen. Auch SOLLBERGER findet in seiner Untersuchung über 15 Fälle von Hürthlezzelltumoren bei 4 Patienten derartige Geschwülste in Rezidivstrumen, nämlich ein gutartiges Hürthlezzelladenom in einer Rezidivstruma nach einem Intervall von 20 Jahren seit der Strumaoperation, ein Hürthlezzellcarcinom bei einem Patienten mit zweitem Strumarezidiv (erstes Intervall 16 Jahre, zweites Intervall 10 Jahre) und zwei Hürthlezzellcarcinome in Strumarezidiven nach 7- bzw. 20-jährigem freiem Intervall. SOLLBERGER vermutet, daß das Hürthlezzelladenom unfähig sei, Jod zu speichern und in das Thyreoglobulin einzubauen. Man muß sich tatsächlich auch aufgrund der Untersuchungen von EGLOFF fragen, ob das Hürthlezzellcarcinom unter besonderen Umständen Ausdruck einer abnormen thyreotropen Stimulation sein könnte.

Tabelle 7 :

Häufigkeit der einzelnen Formen von Schilddrüsenkarzinomen im Gesamtkrankengut und bei Rezidivfällen (carcinomatöser Anteil der Kollisionstumoren inbegriffen)

	Gesamt- krankengut		Rezidivfälle	
	Fälle	%	Fälle	%
Wuchernde Struma Langhans	29	38	5	36
Metastasierendes Adenom	5	7	2	14
Hürthlezzellcarcinom	4	5	4	28
Malignes Papillom	8	10	1	7
Ca. adenomat. pt.sol.simpl. oder pt.papillif. etc.	30	40	2	14
Total	76	100	14	100

Auffällig ist ferner bei den Rezidivfällen, daß die Histologie der Erststruma in der Mehrzahl der Beobachtungen eine parenchymatöse Struma ergab. Nach DE QUERVAIN besteht Einstimmigkeit darüber, daß weitaus die größte Zahl maligner Schilddrüsentumoren in parenchymatösen Knoten entstehen. Die parenchymatöse Struma findet man aber häufig dort, wo die Schilddrüse unter erhöhter thyreotroper Stimulation steht. Die Frage ist deshalb berechtigt, ob die Rezidivfälle schon vor der Kropfoperation unter einer erhöhten thyreotropen Stimulation standen, die durch die Strumektomie noch verschärft wurde.

Lassen die Ergebnisse der Untersuchungen des malignen Strumarezidivs auch keine eindeutigen Schlüsse zu, so zeigt doch die relativ große Zahl derartiger Rezidive, daß dieses Problem vermehrte Beachtung verdient. Sowohl auf Grund theoretischer Überlegungen wie der Resultate experimenteller Untersuchungen muß nach Strumektomie mit der Möglichkeit gewisser Störungen des Hormongleichgewichts gerechnet werden, Störungen,

die sich in Entwicklung einer malignen Struma ausdrücken können. Es wäre allerdings weit über das Ziel hinausgeschoben, aus solchen Überlegungen der Kropfoperation jede Berechtigung abzusprechen. Bei dem beachtlichen Prozentsatz, den die bösartigen Rezidivstrumen unter allen malignen Schilddrüsentumoren stellen, muß aber doch am Wert der Strumaresektion als Krebsverhütender Maßnahme gezweifelt werden. So möchten auch gewisse amerikanische Autoren die Strumaresektion auf ein Minimum von Fällen beschränken und sowohl gutartige als auch maligne Kröpfe medikamentös behandeln. Der Erfolg der Behandlung derartiger Krankheiten mit Schilddrüsenhormon gibt ihnen teilweise recht. Der für unsere Verhältnisse richtige Weg liegt wahrscheinlich in der Mitte. Die Indikation zur Entfernung gutartiger Kröpfe muß zum Teil vielleicht etwas zurückhaltender gestellt werden. Vor allem aber sollte die Möglichkeit einer Substitution mit Schilddrüsenhormon etwas häufiger in Erwägung gezogen werden. Eine derartige Hormonzufuhr erscheint besonders dann indiziert, wenn die Histologie einen parenchymatösen Strumatyp oder ein an der Grenze der Gutartigkeit stehendes Adenom ergibt. Nach operativer Entfernung eines Schilddrüsenkarzinoms sollte auf jeden Fall eine solche Hormonsubstitution versucht werden. Sie verspricht dann Erfolg, wenn das Carcinom von Hormonmilieu abhängig ist und noch kein autonomes Wachstum erlangt hat.

Behandlung
=====

Für die Struma maligna stehen uns heute folgende Methoden zur Verfügung (FRANKE und BORNER):

1. die Operation
2. die Strahlentherapie von außen (Röntgenbestrahlung, Betatron usw.)
3. die Strahlentherapie von innen (Radiojod)
4. die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen
5. Palliativmaßnahmen

1. Die Operation

Art der Operation und ihre Häufigkeit:

33mal wurde eine totale Thyreoidektomie ausgeführt, 22mal eine Hemithyreoidektomie, 13mal eine subtotale Thyreoidektomie, 6mal eine Resektion und 4mal eine Enukleation. Bei 3 Patienten beschränkte man sich auf eine Probeexzision (BOT).

Operationsverfahren und Heilungsergebnisse:

	gesamt	klinisch unauffällig	Fünffjahres- heilung	Rezi- dive
totale Thyreoidektomie (mit Neck-dissection)	33	22 (67 %)	2	0
Hemithyreoidektomie	22	13 (59 %)	7	2
subtotale Thyreoidektomie	13	9 (69 %)	7	3
Enukleation	4	2 (50 %)	1	0
Resektion	6	3 (50 %)	2	1
PE	3	0	0	0

Operiert wurden alle Patienten, bei denen keine zwingenden Gründe wie z.B. schlechte Kreislaufverhältnisse oder eine ausgedehnte Metastasierung eine Operation kontraindiziert erscheinen ließen. Ihr Umfang richtete sich nach Art und Ausdehnung des Lokalbefundes. Zunächst wurden die beiden Schilddrüsenarterien der befallenen Seite unterbunden und je nach Ausbreitung des Malignoms auch ein oder beide zuführenden Gefäße der anderen Seite. Soweit betroffen, wurden die kleinen, dem Tumor direkt aufliegenden Halsmuskeln und der M. sternocleidomastoideus mitentfernt, 2mal wurde eine Clavicula und 1mal der infiltrierte Abschnitt des Oesophagus reseziert. Die Vv. jugulares externa und interna, der N. vagus oder der N. recurrens wurden geopfert, wenn sie von Tumorgewebe ummauert waren. Die V. ingularis interna darf nur auf einer Seite ausgeschaltet werden. Nach SAEGESSER würde eine beidseitige Unterbrechung zu einer hämorrhagischen Infarzierung des Gehirns führen.

1mal sollte wegen Gefahr der Gefäßarrosien bei weiterer Röntgenbestrahlung die Arteria carotis communis unterbunden werden, wovon aber die Nervenlinik abriet, da die Hirnzirkulation dadurch bedroht wird.

Die jeweils erreichbaren Lymphknoten wurden entfernt, eine radikale Lymphdrüsenausträumung, und zwar der Schultergegend, wurde nur 1mal ausgeführt.

Retristeral reichende oder intrathorakal liegende, die Trachea komprimierende Anteile wurden unter sorgfältiger Schonung der abführenden Venen soweit als möglich reseziert. Nicht immer gelang das vom Hals aus, in einigen Fällen mußte das Sternum gespalten werden.

Das gesamte makroskopisch maligne erscheinende Gewebe wurde excidiert und, wo eine Abgrenzung möglich erschien, wenigstens die Trachea freipräpariert und der Hauptteil der Tumormasse entfernt, um evtl. eine ausreichende Radiojod-Speicherung zu erzielen oder eine Röntgennachbestrahlung wirksamer zu

ein. Einmal war die Todesursache eine Carotisarterienblutung nach mehrfacher Tracheotomie wegen beidseitiger Recurrensparese; in 2 weiteren Fällen stand sie nicht mit dem Schilddrüsenkrebs in Zusammenhang: Ein Patient erlag einem paralytischen Ileus, ein anderer einem Colonicarcinom. In 4 Fällen verursachte ein Rezidiv 9 Monate bzw. 4, 4.1/2 und 9 Jahre nach der Operation den Tod. In 3 Fällen blieb die Todesursache unbekannt. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug bei den verstorbenen Frauen 17 Monate, bei den Männern 21 Monate.

Die Nachuntersuchung ergab ein Rezidiv bei 2 weiteren Patienten 5.1/2 Jahre bzw. 10 Jahre nach dem ersten Eingriff. Nach erneuter chirurgischer Behandlung ist der erste Patient 2 Jahre später beschwerdefrei, der andere nach 1 Jahr an multiplen Metastasen verstorben.

Die Rezidive traten je 2mal auf bei einem papillären, trabekulären und entdifferenzierten Carcinom.

Bei 2 Patienten sind Metastasen im Wirbelkörper und im Os sacrum seit der Operation bekannt.

47 Patienten sind zur Zeit klinisch unauffällig. (BOTT)

2. Strahlentherapie von außen

Röntgenbestrahlung:

Eine Röntgenvorbestrahlung, die eine Knorpelnekrose von Kehlkopf und Trachea zur Folge haben kann, ging der Operation bei den Patienten nie voraus. Die Ansichten über eine Vorbestrahlung sind verschieden. Sie wird in mancher Klinik abgelehnt. Es gibt Autoren, die die Auffassung vertreten, daß eine Röntgenvorbestrahlung mit 2000 bis 3000 r über 2 Wochen in vielen Fällen das Malignom örtlich erst operabel macht und daß sie durch eine Devitalisierung der Geschwulstzellen die Gefahr der Metastasierung intra operationem mindert (KLEIN, SÄGGESSER). Eine erfolgreiche Röntgentherapie setzt natürlich voraus, daß

der Tumor gut anspricht. Die Strahlensensibilität richtet sich nach der histologischen Form des Malignoms. Ganz grob kann gesagt werden, daß Schilddrüsentumoren umso empfindlicher auf die Röntgenbestrahlung reagieren, je weitgehender sie entdifferenziert sind. Umgekehrt verhalten sie sich bei der Jodspeicherung. Die metastasierenden Adenome speichern das radioaktive Jod am besten, während entdifferenzierte Blastome überhaupt keine Speicherung zeigen.

Die alleinige Röntgentherapie ist indiziert bei inoperablen Tumoren, wenn sich nach eingehender Untersuchung ein chirurgischer Eingriff als unmöglich herausstellt oder wenn das Operationsrisiko zu groß ist. Es ist zwar heute wesentlich verringert durch die gute Operations- und Narkosetechnik und durch die Möglichkeiten der antibiotischen Behandlung, aber es gibt doch noch eine Reihe solcher Fälle.

Es gibt zwei Möglichkeiten der Bestrahlung, die Stehfeldbestrahlung, mit der man eine homogene Herdbelastung erreicht, und die Pendelbestrahlung. Mit der Pendelapparatur kann unter Schonung der Oberfläche eine ziemlich hohe Herddosis erzielt werden. Häufig wurde von zwei Feldern aus bestrahlt. Zur Höhe der Dosierung gibt es keine absoluten Angaben; sie betrug meist 4000 r, zum Teil lag die verabreichte Strahlenmenge über, zum Teil unter diesem Wert. Die Einzeldosis reichte von 100 bis 250 r, in meist täglichen Sitzungen über 4 - 6 Wochen. Es wurde eine harte Strahlung verwendet von 180 bzw. 200 kV, 0,5 bzw. 1,0 Cu-Filterung und 20 mA. In vielen Fällen genügte eine Bestrahlungsserie nicht. Eine Wiederholung ist nach 2 bis 3 Monaten möglich (PAUL).

Bei einer Kombination von Röntgen- und Isotopenbehandlung muß die Radiojodgabe der Röntgenbestrahlung vorausgehen, weil im umgekehrten Fall die Speicerungsfähigkeit verloren geht.

Die Röntgentherapie wurde in einer chirurgischen Klinik 52mal angewandt. 50mal wurde nur bestrahlt (1mal zusätzlich mit dem Betatron), davon mußte 3mal die Bestrahlung vorzeitig abgesetzt

werden. 2mal waren die Voraussetzungen für eine Radiojod-Behandlung gegeben und diese auch geplant, wurde jedoch von den Angehörigen abgelehnt.

1mal wurde die Röntgenbestrahlung mit Jod 131 kombiniert; 1mal erfolgte eine Radiumspickung des Malignoms und anschließend daran eine Röntgenbehandlung.

Die Kombination mit Radium wurde besonders von DE QUERVAIN bevorzugt (SAEGESSER), ist aber heute weitgehend in den Hintergrund getreten.

3. Strahlentherapie von innen

Isotopenbehandlung:

Während die Kranken in einer Klinik in den Jahren 1949 bis 1951 nur selten mit Jod 131 getestet wurden, wurde in den folgenden Jahren in steigender Zahl diese Untersuchung durchgeführt, sowohl aus diagnostischen als auch aus therapeutischen Gründen.

Die Wirkung der radioaktiven Isotopen setzt sich aus Beta- und Gamma-Strahlung zusammen. Während bei den diagnostischen Messungen mit radioaktivem Jod dessen Gamma-Komponente erfaßt wird, sind für die therapeutischen Wirkungen die Betastrahlen mit ihrer Reichweite von 2 bis 3 mm verantwortlich (SCHWIEGK).

Grundlage für die Therapie ist, daß sich im Einzelfall ein tragbares Verhältnis zwischen der den Tumor treffenden Strahlendosis und der Ganzkörperbestrahlung, die durch die ubiquitäre Verteilung des Jods bedingt ist, herstellen läßt. Bei 100mC J 131 beträgt die Ganzkörperbestrahlung 80 bis 100 r. Die mittlere tödliche Dosis wird mit 400 r angegeben.

Die therapeutische Dosis liegt im allgemeinen bei 120 bis 150 mC, maximal bei 200 mC (etwa 2 mC/g Tumorgewebe).

Eine schlechte Jodspeicherung kann dadurch erhöht werden, daß man, wie schon erwähnt, möglichst viel Schilddrüsengewebe operativ entfernt oder durch Radioelimination, z.B. eine einmalige Gabe von 80 mC Jod 131 ausschaltet. Bei der zweiten Methode kann es aber durch ein reizbedingtes plötzliches Ausschwemmen des noch gestapelten Hormons zu einer vorübergehenden Hyperthyreose kommen. Die Operation ist also vorzuziehen, weil sie Zeit gewinnen hilft und weil zugleich eine Korrektur der örtlichen Verhältnisse vorgenommen werden kann (KLEIN). Durch den Wegfall von inkretorisch tätigem Gewebe kommt es durch gesteigerte Bildung von thyreotropem Hormon durch die Hypophyse zu einer stärkeren Jod 131-Aufnahme in dem noch verbliebenen Schilddrüsengewebe. Auch die Metastasen können stärker speichern, weil auch sie eine Abhängigkeit von der Hypophysentätigkeit zeigen. Bei wiederholter Behandlung läßt sich evtl. auch eine bessere Ansprechbarkeit erzielen. Es gibt aber noch zwei weitere Möglichkeiten, eine Jod-Speicherung des Tumorgewebes zu veranlassen oder zu erhöhen; das ist die exogene Zufuhr von thyreotropem Hormon und die Verabreichung von antithyreoidalen Mitteln. RALL, MILLER, FOSTER, PEACOCK, RAWSON erzielten mit 1 bis 1,5 g Thiouracil, die bei 70 % (21 von 30) ihrer Kranken eine erhöhte Jodaufnahme.

Der Prozeß bei Zufuhr von thyreotropem Hormon dauert bis zu 2 Jahren und es besteht dabei die Gefahr des raschen Wachstums des Malignoms und die Gefahr der Metastasierung (CRILE, NUMBERGER). Die Thyreostatica haben den Nachteil, daß sie selbst carcinogen sind. Wir verwenden sie nicht, Günstig soll sich eine Thyreoides sicca - Therapie vor der Behandlung mit Isotopen oder auch vor und nach Röntgenbestrahlung auswirken (CRILE).

Als Nebenwirkungen der Radiojodtherapie können Reizerscheinungen der Harnblase, des Magens und der Speicheldrüse auftreten, bei jüngeren Frauen Amenorrhöen, außerdem Störungen von seiten des hämatopoetischen Systems. Von SEIDLIN, YALOW und SIEGEL wird ein Todesfall an subakuter myeloischer Leu-

kämie beschrieben. Wir beobachteten 1mal eine Leukopenie.

Kontraindikationen sind: das Myxödem, ein hypoplastisches Knochenmark, eine Jodtherapie, die die Aufnahme von radioaktivem Jod auf Wochen blockiert.

Eine Behandlung mit Jod 131 wurde bei Patienten 9mal durchgeführt (bei einer Testung von 33 Patienten) und zwar meist in Verbindung mit der Operation oder Röntgenbestrahlung oder beidem.

1mal wurde Radiojod gegeben und dann erst operiert, weil der zunächst als inoperabel imponierende Tumor nach Jod 131-Gabe eine gewisse Beweglichkeit erlangt hatte.

1mal wurde ein Versuch gemacht ausschließlich mit Radiojod, da sowohl chirurgischerseits ein operatives Vorgehen als auch von den Röntgenologen die Bestrahlung abgelehnt worden war.

Die Dosierung war im einzelnen recht verschieden:

1mal wurde schon bei 10 mC ein Leukocytenabfall auf 2.700 beobachtet, der sich wieder ausgleichen läßt. In diesem Fall hatte die verabfolgte geringe Menge von Jod 131 für den gewünschten Erfolg ausgereicht.

Ein Patient bekam eine einmalige Dosis von 40 mC.

1mal wurden 4mal je 80 mC gegeben, und zwar die zweite Dosis nach 4 Wochen, die dritte nach weiteren 3 Wochen und die vierte wieder 2 Wochen später.

In einem Fall wurde mit einer einmaligen Gabe von 100 mC nachbehandelt.

Bei 3 Patienten wurden 2mal je 120 mC im Abstand von 14 Tagen verabreicht.

Die beiden noch fehlenden Fälle wurden nach Entlassung in einer auswärtigen Klinik noch mit radioaktivem Jod behandelt.

Zwei mit Isotopen behandelte Patienten leben noch nach 2 bzw. 2.1/2 Jahren und befinden sich einmal in gutem und einmal in leidlichem Allgemeinzustand.

Eine zusätzliche cystostatische Therapie wurde nur bei 6 der insgesamt 162 Kranken betrieben (vor allem mit E 39).

4. Die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen

Der Versuch, die vergrößerte Schilddrüse, die Struma, in ihren verschiedensten Erscheinungsformen durch Schilddrüsenhormon zur Verkleinerung, zur Regression zu zwingen, ist nicht neu. So berichtet BRUNS bereits 1894, dann 1896 über insgesamt 350 Patienten, die auf diese Weise mit folgendem Resultat behandelt wurden: völliges Verschwinden der Struma in 8 %, guter Erfolg in 36 %, mäßiger Erfolg in 30 %, nur geringer oder kein Erfolg in 25 % der Fälle.

Trotz gesicherter Erfolge wurde diese Behandlungsmethode später zugunsten der Jodtherapie verlassen und geriet in Vergessenheit. Erst in neuerer Zeit ist die Hormonbehandlung wieder in den Vordergrund der Diskussion gestellt worden. In einer kurzen Übersicht werden die wichtigsten Grundlagen und die Möglichkeiten dieser Therapie besprochen, und zwar ausschließlich die Behandlung des bereits ausgebildeten Kropfes, sei er noch gutartig oder bereits maligne.

Die tierexperimentellen Untersuchungen, die die Bedeutung einer thyreotropen Stimulation der Schilddrüse für die Entstehung des gutartigen Kropfes gezeigt haben, weisen darauf hin, daß bei der Entwicklung der bösartigen Struma gleichartige Mechanismen eine Rolle spielen können. So findet man nach lange dauernder Verabreichung strumigener Stoffe nicht

nur gutartige, sondern auch bösartige traten bei 88 % der behandelten Tiere Tumoren auf, die in mehreren Fällen nicht mehr als gutartig bezeichnet werden konnten, da eine Gefäßinvasion und in 1 Fällen Lungenmetastasen vorhanden waren. Alle diese Tumoren, auch die Carcinome, behielten aber die Fähigkeit, auf Änderung der thyreotropen Stimulation anzusprechen, indem nach Absetzen der thyreotropen Stimulation Zellinvolution und Kolloidspeicherung auftraten; durch erneute Stimulation jedoch wieder prompt Proliferation und Kolloidresorption ausgelöst wurden. Die Tumoren waren also vom hormonellen Milieu abhängig. In Transplantationsserien traten dann allerdings auch Carcinome auf, die sich vom Hormonmilieu nicht mehr beeinflussen ließen, sondern sich als völlig autonom erwiesen.

Erfahrungen aus der menschlichen Pathologie lassen vermuten, daß auch beim Menschen maligne Strumen unter abnormer thyreotroper Stimulation infolge Mangels an Schilddrüsenhormon entstehen können. Als Beispiele seien wiederum der Kretinenkropf und der Taubstummenkropf genannt, von welchen bekannt ist, daß sie nicht selten maligne entarten. Gleich wie beim Laboratoriumstier kann ferner auch beim Menschen nach lange dauernder Verabreichung von Thioharnstoffpräparaten in seltenen Fällen ein Malignom entstehen. Auch jene Fälle von Schilddrüsenkarzinomen gehören wahrscheinlich in diese Rubrik, die Jahre nach Röntgenbestrahlung der Schilddrüsengegend in jugendlichem Alter entstanden sind. Im Tierexperiment erweisen sich solche Strahlendosen als besonders geeignet, Schilddrüsentumoren zu erzeugen, die wohl die Schilddrüse schädigen, ihr aber noch erlauben, auf thyreotrope Reize zu antworten. Theoretisch muß auch die Kropfoperation wenigstens in einem Teil der Fälle als ein das Gleichgewicht zwischen Hypophyse und Schilddrüse störender Eingriff, der zu einer vermehrten Stimulation der Restschilddrüse führt, in Betracht gezogen werden. In einer früheren Arbeit wurde versucht, diese Zusammenhänge

zu klären. Beweise für diese Annahme konnten nicht erbracht werden, doch bestehen Anzeichen, daß besonders parenchymatöse Kropfformen und solche, die an der Grenze der Gutartigkeit stehen, auf eine Reduktion des Gewebes mit maligner Entartung antworten können. Maligne Rezidive primär gutartiger Kröpfe sind nicht selten.

Aufgrund dieser Überlegungen wurden in letzter Zeit auch Schilddrüsenkarzinome mit Schilddrüsenhormon in Form von Thyreoidea sicca behandelt. Über größere Erfahrungen mit dieser Therapie verfügt CRILE, der sowohl über die primäre Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen als auch über Nachbehandlung nach Entfernung maligner Strumen mit Thyreoidea sicca berichtet. Die angewandten therapeutischen Dosen halten sich in gleicher Größenordnung wie die bei der gutartigen Struma verabreichten Mengen. Die bisherigen Erfahrungen haben gezeigt, daß ein Teil der Schilddrüsenkarzinome vom hormonalen Milieu abhängt und daher durch Zufuhr von Schilddrüsenhormon günstig beeinflußt werden kann. Andere wieder sprechen auf diese Therapie nicht an, sind also autonom.

Die bisherigen Resultate der Hormontherapie des gutartigen Kropfes scheinen einen Behandlungsversuch mit Schilddrüsenhormon zu rechtfertigen. Ungeeignet für eine solche Therapie sind Knotenkröpfe mit Verkalkung und Hyalinisierung. Knoten, die sich nicht mehr zurückbilden können, oder solche Fälle, bei denen aus vitalen Gründen eine dringliche Operationsindikation besteht. Die Behandlung muß in genügender Dosierung und über genügend lange Zeit durchgeführt werden. Die Gefahr von Hyperthyreoseerscheinungen ist offenbar gering. In den bisherigen Mitteilungen wurde meist Thyreoidea sicca USP verwendet, doch scheint auch die Verwendung des Thyreoglobulins in entsprechender Dosierung gleiche Resultate zu ergeben.

Der Hormonbehandlung des Schilddrüsenmalignoms wird man aber eher skeptisch gegenüberstehen. Nichtepitheliale Tumorformen, also Sarkome und Hämangioendotheliome, die in der Schweiz ungefähr die Hälfte aller Schilddrüsenmalignome ausmachen,

kommen für eine solche Therapie überhaupt nicht infrage. Aber auch bei den Carcinomen stellt sich die Frage, ob man das Risiko übernehmen will, möglicherweise einen autonomen, also auf die Hormontherapie nicht ansprechenden Tumor mit Hormon zu behandeln.

Als Rezidivprophylaxe eines epithelialen Malignoms nach Operation oder Bestrahlung hat dagegen die Hormonzufuhr sicher ihre Berechtigung. Besonders angezeigt ist die operative Prophylaxe auch in jenen Fällen, bei denen die Histologie einen Strumatyp ergibt, der an der Grenze der Gutartigkeit steht, wie trabekuläre, papilläre oder großzellig-kleinalveoläre (GETZOWA) Strumen. Die erfahrungsgemäß große Neigung zu maligner Entwicklung dieser Typen kann durch Unterdrückung der postoperativ vermehrten thyreotropen Stimulation möglicherweise verhindert werden.

Die Behandlung mit peripheren Schilddrüsenhormonen im Anschluß an den chirurgischen Eingriff oder die Strahlenbehandlung als zusätzliche Maßnahme geht von der Überlegung aus, die euthyreote Stoffwechselsituation wiederherzustellen und über den Feedback-Mechanismus den Hypophysenvorderlappen und damit die Thyreotropinsekretion zu bremsen. Damit sollte eine zusätzliche Wachstumsstimulation der hormonabhängigen Metastasen wegfallen. Die Substitution mit peripheren Schilddrüsenhormonen (Trijodthyronin oder Thyroxin) sollte gegenüber einem Schilddrüsengesamtextrakt bevorzugt werden, da der relativ hohe Anteil der anorganischen Jodverbindungen den Organismus blockiert und die Prüfung der Hormonabhängigkeit mit Radiojod für lange Zeit verunmöglicht (FRIDRICH).

PABST erreichte also durch die Gabe von Schilddrüsenhormonen

1. eine Ausschaltung der Wachstumsimpulse (seit langem ist bekannt, daß *thyroidea sicca* einen günstigen Effekt bei malignen Strumen haben kann) und
2. eine Blockierung der Jodgabe durch das Schilddrüsen Gewebe, so daß es zu einer echten Jodspeicherung kommt und die wirksame Strahlendosis erhöht wird.

5. Palliativmaßnahmen

Es müssen noch 27 Fälle besprochen werden, von denen 9 unbehandelt nach Hause entlassen wurden. Die palliative Therapie bei den 18 Kranken fiel ganz verschieden aus:

6mal wurden zur Erleichterung der Atmung einige Röntgenbestrahlungen verabreicht. Eine Röntgentherapie war von vornherein hoffnungslos.

5 Patienten wurden symptomatisch behandelt mit Vitaminen, vor allem dem Vitamin B-Komplex und mit schmerzlindernden Mitteln.

3mal mußte eine Witzelfistel angelegt werden, 2mal wurde tracheotomiert.

2mal war es unter der Röntgenbehandlung zur Gefäßerosion gekommen und die Patienten wurden zur Blutstillung in eine Klinik verlegt.

Soweit die Maßnahmen zur Behandlung der malignen Struma.
(SCHUHMACHER, S.)

Prognose

=====

Die Lebenserwartung der Patienten mit "Struma maligna" hängt weitgehend von der histologischen Form der Malignome sowie von ihrer Ausdehnung ab. (MADLENER, BANSI, PEMBERTON und MARDEN BLACK, LINDSAY u.a.).

Die unterschiedliche Auffassung der einzelnen Kliniker, ein Schilddrüsenmalignom chirurgisch anzugehen und postoperativ zu behandeln, stiftete zusätzlich Verwirrung, bis sich in den letzten Jahren allgemein die Meinung durchsetzte, daß die Prognose von bösartigen Schilddrüsenenerkrankungen nur durch eine frühzeitige und sehr radikale Operation gebessert werden kann.

PEMBERTON und MARDEN BLACK, LINDSAY, SLOAN und FRANTZ, WINSHIP u.a. stimmen darüber ein, daß die Prognose eines Schilddrüsen-carcinoms umso günstiger ausfällt, je mehr papilläre Elemente es enthält.

Im Krankenmaterial von DANIELSEN weisen 75 % der Patienten ein papilläres Carcinom auf. Ihre Überlebenschance war nicht schlecht: von 27 Kranken, die über 5 Jahre beobachtet werden konnten, leben noch zwanzig. Manche der Patienten stehen seit 15 - 20 Jahren unter Kontrolle.

Im Krankengut (ZUKSCHWERDT und SCHNEIDER) wurden bei den Patienten meist nur lokal metastasierende papilläre Carcinome festgestellt, von denen 89 % zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch und röntgenologisch unauffällig waren, und einige länger als 10 Jahre überlebten.

PEMBERTON und MARDEN BLACK berichten, daß in den Fällen von papillärem Carcinom, bei denen alles Geschwulstmaterial radikal entfernt wurde, sich die Überlebensdauer nicht sehr von jener der allgemeinen Bevölkerung unterscheidet. Nach Entfernung der Primärgeschwulst ist ein lokales Rezidiv sowie das Auftreten von Fernmetastasen ungewöhnlich; es können jedoch noch nach Jahren regionale Lymphdrüsenmetastasen in Erscheinung treten.

90 % der Patienten erreichen die Fünfjahresgrenze, und mehr als 80 % leben länger als 10 Jahre und darüberhinaus.

Wenn wegen lokaler Ausdehnung oder Fernmetastasenbildung der Primärherd nicht völlig ausgerottet werden kann, sind die Ergebnisse weit weniger zufriedenstellend.

WINSHIP kann anhand seines Materials nachweisen, daß die Überlebensdauer der Patienten, die an papillärem Schilddrüsen-carcinom erkrankten, nahezu gleich lange ist, ob Halslymphdrüsen mitbeteiligt sind oder nicht. Ein höherer Prozentsatz der Kranken mit papillärem Krebs, der cervikale Lymphdrüsenmetastasen setzte, lebt jedoch wesentlich länger als die Kranken mit follikulärem Krebs, bei denen Halslymphknotenmetastasen nicht nachgewiesen werden konnten.

Die Behandlung von follikulären Carcinomen, gemischt papillär - follikulären Carcinomen, malignen Adenomen (Adenocarcinom in einem Adenom) ist weit weniger befriedigend als die von reinen papillären Carcinomen. Rezidive treten recht häufig auf.

Fernmetastasen finden sich meist in mehreren Organen; sie haben die Tendenz, sich recht schnell auszubreiten. Im krassen Gegensatz zu den papillären Krebsen ist bei den follikulären Carcinomen der Befall von Halslymphknoten ein prognostisch ungünstiges Zeichen, da der lokalen lymphatischen Ausbreitung eine haematogene Aussaat in entferntere Organe vorausgeht.

Die Überlebensdauer wird bei diesem histologischen Erscheinungsbild von PEMBERTON und MARDEN BLACK wie folgt angegeben: Nahezu 70 % der Fälle, bei denen das Carcinom resezierbar ist, erreichen die Fünfjahresgrenze, etwas über 50 % leben 10 Jahre und länger nach der Operation.

Diese Zahlenangaben sind sehr erstaunlich. WINSHIP weist 1960 darauf hin, daß einige Schilddrüsenmalignome von follikulärem Aufbau als follikuläre Varianten der papillären Form aufgefaßt werden müssen, da "ihre histologischen Charakteristica, Altersabhängigkeit, die Art der Metastasierung, der klinische Verlauf sowie ihre Überlebensdauer klar gezeigt haben, daß eine enge Beziehung zum papillären Carcinom besteht".

Die anaplastischen Carcinome sowie die Sarkome haben eine sehr ungünstige Prognose. Ohne Rücksicht auf die Art der Behandlung führen sie sehr schnell zum Tode. Weniger als 10 % überleben für 5 Jahre, noch keine 5 % erreichen die Zehnjahresgrenze. (PEMBERTON und MARDEN BLACK)

L I T E R A T U R

=====

- ALBERTINI, A.V.: Histologische Geschwulstdiagnostik.
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1955
- ANGLEN, T.I. und
BRADFORD, M.L.: Nodular Goiter and Thyroid Cancer.
New Engl.J. med. 239, 217, 1948
- BIELSCHOWSKY,
MONY: zit. nach Büngler. W. und Dontenwill, W.
- BAX, H.R.: Struma maligna in Nederland.
Utrecht (Netherlands),
Thesis, 1939
- BARON, S.H.: Laryngoscope (St.Louis)
1968, 1267, 1958
- BUCKWALTER, J.A.,
MEREDITH, L.K.: Pediatrics 15, 317, 1955
- BERNARD, F.,
ANDRE, P.,
FINCL, J.: Ann. Oto-laryng.
(Paris) 74 (1957): 829
- BORDASCH, F.: Zur Struma maligna
Zbl. Chir. 75 : 1649 (1950)
- BANSI, H.W.: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. 7,
S. 457, Innersekretorische Krankheiten,
Springerverlag 1955
- BANSI, H.W.: Malignome der Schilddrüse in:
Klinische Chirurgie für die Praxis.
Aufl. 1, Bd. I, Stuttgart,
Thieme, 1961
- BAILY, H.: Die chir. Krankenuntersuchung.
Aufl. 4, München, Barth, 1965
- BARTHELS, C.: Zur Klinik und Therapie der Struma
maligna.
Bruns Beitrag zur klin. Chir.
142, 711, 1928
- BOTT, J.: Untersuchung zur Prognose der Struma
maligna
Hamburg, Med. F. Diss., 1965
- CLARK, D.E.: zit. nach Garland, L.H.
- CLARK, D.E.: Association of Irradiation with
Cancer of The Thyroid in Children and
Adolescents.
I.Amer.med.Ass. 159, 1007, 1955

- CRILE, G., jr.: Treatment of papillary carcinoma of the thyroid with lateral cervical metastases.
Amer.J.Surg. 80:419, 1950
Ders. Carcinoma of the thyroid in children.
Ann.Surg. 150:959, 1959
Ders. The danger of surgical dissemination of papillary carcinoma of the thyroid.
Surg.Glyn.Obst. 102:161, 1956
- CRILE, G., jr.: Cancer of the Thyroid.
J.clin.Endocrinol. 10, 1152, 1950
- CRILE, G., jr.,
McNAMARA, J.M.,
HAZARD, J.B.: Results of treatment of papillary carcinoma of the thyroid.
Surg.Gyn.Obst. 109:315, 1959
- CRILE, G., jr.: Ders. Treatment of tumours of the thyroid with divided doses of radioactive iodine.
Amer.J.Roentgenol. 65/415, 1951
- CATTEL, R.B. u.
COLOCK, B.P.: The Present Day Problem of Cancer of the Thyroid.
J.clin. Endocrin. 13, 1408, 1953
- COLE, H.W.,
SLAUGHTER, D.P. u.
ROSSITER, L.J.: Incidence of Carcinoma of the Thyroid in Nodular Goiter.
J.Amer. med.Ass. 127, 883, 1945
- COHEN, E.A.,
HYMANN, C.: Amer.Surg. 23, 240, 1957
- CAMPBELL, H.,
DOLL, W.R.S.,
LETCHNER, J.: The incidence of thyroid carcinoma in England and Wales.
Brit.med.J. 1963 II, 1370
- DUFFY, B.J.,
FITZGERALD, P.J.: Zit. nach Brunner, K.
- DUFFY, B.J.: J.clin.Endocr. 17, 1383, 1957
- DANIELSEN, A.: Struma maligna.
T. norke Laegeforan 85, 185, 1965
- DESAIVE, P. u.
GLOSSON, J.: Le cancer thyroïdien.
Rev.med. Liege. 6, 172, 1951

- EICKHOFF, W.: Die Schilddrüse - Morphologie, Funktion und Klinik
S. 159, München, 1965
- EMRICH, D.: Rezidiv einer Struma maligna in der Schwangerschaft.
u.a. Welt, med. Stuttgart, 1964, 499
- EWING: Neoplastic Diseases, Philadelphia, 1940
- EGLOFF, B.: Bösartige Schilddrüsengeschwülste mit besonderer Berücksichtigung maligner Rezidive primär gutartiger Kröpfe.
Schweiz.Med.Wschr., Basel, 91 I., 1961, 424
- FRANKE, H. u. BÖRNER, W.: Neuere Gesichtspunkte zur Diagnostik und Therapie der Struma maligna.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 309, 1965
- FETTERMANN, G.H.: Amer.J.Dis. Child. 92. 581. 1956
- FIEDLER, B.: Beitrag zur Struma maligna.
Zbl.Chir. 78:401, 1953
- FINKE, J.: Neurolog. Nachbarschaftssymptome bei Struma maligna.
Welt, Med., Stuttgart, 1962, 854
- FRAZELL, E.L. u. FOOTE, F.W.: The Natural History of Thyroid Cancer.
J.Clin.Endocrin. 9, 1023, 1949
- FASSBENDER, H.G.: zit. nach Wöckel, W.
- FRANCE, C.J. u. KONCHY, C. et al.: Relationship of Histology to Prognosis in Thyroid Carcinoma.
Arch.Surg. 86, 588, 1963
- FRIDRICH, R.: Besondere Gesichtspunkte bei der Diagnose und Therapie der Struma maligna.
Schweiz.Med.Wschr. 31, 1966
- GARLAND, J.H.: Cancer of the thyroid and previous irradiation.
Surg.Gyn. et Obst. 112:564, 1961
- GATTIG, W.: Die Chirurgie der Schilddrüse.
Halle/Saale, Gemeinschaftsmedizinischer Verlag, 1950
- GOHRBANDT, E.: Lehrbuch der Chirurgie.
Bd.I, Jena, Fischer, 1956

- GRAHAM, A.: Malignant Epithelial Tumours of the Thyroid, with Special Reference to Invasion of Blood Vessels.
Surg.,Gyn.a.Obst. 39, 781, 1924
- GOOLDEN, A.W.G.: Brit.med.J. 5102,(1958): 954
- GETZOWA u.
HAMPEL, H.: zit. nach Walthard, B.
- HEUSNER, A.: Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der "Innersekretion" Berglinger.
Die Chemie der Hormone.
Bd. 10, Leipzig 1954
- HALVERSON, A.W.,
ZEPPLIN, M. u.
HART, E.B.: Relation of Jodine to the Goitrogenic Properties of Soybeans.
J.Nutrition 38, 115, 1949
- HEDINGER, E.: zit. nach Walthard, B.
- HUBER, P.,
FUCHSIG, P.: Zur Abgrenzung benigner u. maligner Strumen.
Wien klin.Wschr. 70:876, 1958
- HINTERSTOISSER, H.: Beitrag zur Lehre von Schilddrüsenkrebs.
Festschrift zu Ehren Billroths.
Stuttgart, Enke, 1892
- HORN, R.C.,
WELTY, R.F.,
BROOKS, F.P.,
RHODAS, J. u.
PENDERGASS, E.: Carcinoma of the Thyroid.
Ann.Surg. 126, 140, 1947
- HUBER, P.: Krebsarzt 10, 14, 1955
- ISFORT, A. u.
ESCH, R.: Zur Klinik des Rezidivkropfes und der Struma maligna.
Langenbecks Arch.klin.chir. 314, 1966, 326
- JAIMET, C.H. u.
THODE, H.G.: Thyroid Function Studies en Children Receiving Cobalt Therapy.
J.Amer.med.Ass. 158, 1353, 1955
- JOB, J.-C.: Med.infant. 64, 1957, 4:15
- KLINCK, G.H.: Thyroid Hyperplasia in Young Children.
J.Amer. med.Ass. 158, 1347, 1955

- KOCHER, Th.: in Jantsch, M.: Der Kropf und seine Behandlung.
Wien, Surg. 112, 977, 1940
- KLEIN, E.: Verh. Deutsch
Ges. f. Inn.Med. 66, 336, 1961
- KLEIN, E.: Die bösartigen Geschwülste der
Schilddrüse.
Ärztl.Wschr. 12/783, 1957
- KIRSCHBAUM, A.: The Carcinogenic Stimulus in
"The Fundamental Aspects of Normal
and Malignant Growth",
Amsterdam - New York, 1960
- LINDSAY, St.: Carcinoma of the Thyroid Gland.
Springfield/Illinois, Thomas, 1960
- LAHEY, F.H.,
HARE, H.F. u.
WARREN, S.: Carcinoma of the Thyroid.
Ann.Surg. 112, 977, 1940
- LETTERER, F.: Allgem. Pathologie,
Stuttgart, 1959
- MOORE, J.R.,
McKENZIE, A.D.: Canad.J.Surg. 2 (1959) : 175
- MESSINETTI, S.,
TOMMASEO, T.: Il reticulosarkoma della tiroide.
Ann.ital. Chir. 34 : 25, 1957
- McCLINTOCK, J.C.: In Joll: Diseases of the Thyroid
Gland.
London, Heinemann, 1951
- v.z.MÜHLEN, A.: Dissertation Freiburg 1964
- McDERMOTT, W. u.a.: J.Clin. Endocr. 14, 1336, 1954
- MADLENER, M.: Die Operation an der Schilddrüse
in: Chir. Operationslehre, 7. Aufl.
III, Bd., Leipzig, Barth, 1955
- MAJARAKIS, J.D.: J. clin. Endocr. 16, 1487, 1956
- NUMBERGER, J.,
FREY, K.: Referat "Diagnostik und Therapie
der Struma maligna", April 1961
- PÖRTNER, J. u.
UNGEHEUER, E.: Über die Häufigkeit der Struma maligna
bei szintigraphisch kalten Knoten
und ihre therapeutische Konsequenz.
Med.Welt, Stuttgart, 1967, 1302
- PEMBERTON, J. u.
MARDEN BLACK: Cancer of The Thyroid
New York,
The Am.Cancer Society Inc., 1954

- PABST, H.W. u.a.: Klinik und Therapie der Struma maligna. Verhandlung d. Deutsch. Gesellschaft für Inn-Med., München, 1966, Kongr. 60-61, 349
- PAUL, O.: Zur Strahlentherapie der Struma maligna. Strahlentherapie 99/354, 1956
- QUIMBY, E.H.,
WERNER, S.C.: J. Amer. med. Ass. 140 (1949) : 1046
- DE QUERVAIN, F.: zitiert nach Walthard, B.
- DE QUERVAIN, F.: Die Struma maligna. Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 64, Enke, Stuttgart, 1941
- ROONEY, D.R.,
POWELL, R.W.: J. Amer. med. Ass. 169 (1959):1
- RICHARD, M: zit. nach Walthard, B.
- RICHARD, M: Über d. Struma maligna. Bern, 1949
- RALL, J.E.,
MILLER, W.N.,
FOSTER, Ch.G.,
PEACOCK, W.C.,
RAWSON, R.W.: The use of thioracil in the treatment of metastatic carcinoma of the thyroid with radioiodine. J. Clin. Endocrin 11/1273, 1951
- SLOAN, L.W. u.
FRANTZ, V.K.: Thyroid Cancer in: The Thyroid, A. Fundamental and Clinical Text. New York, Hoeber, 1955
- SCHUHMACHER, S.: Klinik und Therapie der Struma maligna München, Diss. 1962
- SAXEN, E.: Carcinoma thyroideae and its incidence in Finland. Acta chir. scand. suppl. 156, 1, 1950
- SOKAL, J.E.: Incidence of Malignancy in Toxic an Nontoxic Nodular Goiter. J. Amer. med. Ass. 154, 1321, 1954.
- SIMPSON, C.L.,
HEMPELMANN, L.H. u.
FULLER, L.M.: Neoplasia in Children Treated with Rays in Infancy for Thymic Enlargement. Radiology 64, 840, 1955
- SAEGESSER, M.: Schilddrüse, Jod und Kropf Klinische und experimentelle Untersuchungen. Schwabe Verlag, Basel, 1939 - Ders. Der Kropf und seine Behandlung. Enke Verlag, Stuttgart, 1957
- SLAUGHTER, D.-P.: Zit. nach Dargent, M.

- SURRIDGE, R.C. u.
KROGER, W.P.: Carcinoma in Nontoxic Goiter.
Arch. of Surg. 82, 910, 1961
- SMITH: (zitiert nach Ewing)
Amer.J.Obstetr. 34, 616, 1937
- SOLLBERGER, W.: Schweiz. Z. Path. Bakt. 20, 286,
1957
- SCHWIECK, H. u.a.: Künstliche Radioaktivität in Physio-
logie, Diagnostik und Therapie.
Springer Verlag Berl.-Göttingen-
Heidelberg, 1953
- SEIDLIN, S.M.,
YALOW, A.A.,
SIEGEL, E.: Blood radiation dose during radio-
iodine therapy of metastatic carcinoma
Radiologie 63/797, 1954
- THALMANN, A.: Die Häufigkeit der Struma maligna
am Berner Path. Institut von 1910 -
1950 und ihre Beziehung zur Jodprophy-
laxe des endemischen Kropfes.
Schweiz.med.Wschr. 84, 473, 1954
- UHLMANN, E.M.: zit. nach Garland, L.H.
- UHLMANN, E.M.: J.Amer. med.Ass. 161 (1956): 504
- VOSS u.
HERRLINGER: Anatomie der normalen Schilddrüse.
Taschenb. d. Anatomie
Bd.III, 288, Jena, 1959
- VANDERLAAN, W.P.: Occurence of the Thyroid Gland in
Autopsy Material.
New England J. Med. 237, 221, 1947
- WATZKA, M.: Kurzlehrbuch der Histologie und
Mikroskopischen Anatomie des Menschen.
Stuttgart 1964
- WALTHARD, B.: Formenkreise und Zusammenhänge von
Kropf und Krebs.
Strahlentherapie 34:69, 1955
Ders. Krebsforschung u. Krebsbekämpfung
34, 1955
- WALTHARD, B.: Der Gestaltwandel der Struma maligna
mit bezug auf die Jodprophylaxe des
Kropfes.
Schweiz.Med.Wschr. 23, 1963
- WALTHARD, B.: Das Einteilungsschema bei Struma
maligna.
Wiener med. Wschr., 1963, J.113, 818

- WARREN, S. (et al.),
MEISSNER, W.A.: zit. nach Meissner, W.A.,
Adler, A.
Cancer 6 (1953) : 1139
- WARREN, S.,
ALVICOURI, M.,
COLCOCK, B.P.: Malignant Tumours of the Thyroid
Gland in: Cancer, Vol. 2,
London, Butterworth a.W., 1958
- WINSHIP, T.: Carcinoma of Thyroid in Childhood.
Pediatrics, 18, 459, 1956
- WINSHIP, T. u.
CHASE, W.W.: Childhood Thyroid Carcinoma in
Western Europe.
Arch. chir. neerl. 5, 253, 1953
- WINSHIP, T. u.
ROSVOLL, R.V.: "Childhood Thyroid Carcinoma" in
Advances in Thyroid Research, Oxford,
1961
- WILSON, G.M.,
KILPATRICK, R.,
ECKERT, H.,
CURRAN, R.C.,
JEPSON, R.P.,
BLOMFIELD G.W.,
MILLER, M.: Brit. med. J. 5102 (1958) : 929
- WERNER, C.: zit. nach Beregi, E.
- WEGELIN, C.: Handbuch der spez. path. Anatomie
und Histologie 8 - 241, Berlin, 1926
- WOOLNER, L.B.: Classification and prognosis of
thyroid-cancer 885 cases.
Amer.J.Surg. 102:354, 1960
- WELCH, J.W.: Thyroid cancer and its treatment.
Surg. Gynec. Obstet. 109 : 27, 1959
- WINDEYER, B.W.: Cancer of The Thyroid and Radio-
therapy.
Brit. J. Radiol. 27, 537, 1954
- WELIT, H.: La sternotomie mediane haute dans
le traitement des Tumeurs du mediastin.
Lyon, Chir. 48, 5, 53
- ZAUNBAUER, W.: Über Struma maligna.
Wien, med.Wschr. (1952):993
- ZUKSCHWERDT, L.: Zbl. Chir. 92, 1319, 1967
et al.

LEBENS LAUF

=====

Am 20. Juli 1939 wurde ich, Munir Insayef Jassim, als erstes Kind des Kaufmanns Insayef Jassim und seiner Frau Fachria, geb. Ali, in Bagdad/Irak geboren.

Nach dem Besuch der Volks-, Mittel- und Oberschule legte ich 1958 die Staatliche Prüfung (Abitur) in Bagdad ab. Das Studium der Medizin begann ich in München und setzte es nach drei Semestern in Erlangen fort.

Am 30. April 1968 legte ich das Medizinische Staatsexamen in Erlangen ab. Seit 1. Mai 1968 arbeitete ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Klinik in Bamberg.

Ab 15. Febr. 1969 bis Ende August 1969 habe ich im Stadtkrankenhaus II in der Inneren Abteilung in Schwabach meine medizinische Pflichtzeit beendet.

Zur Beendigung der Medizinalassistentenzeit ab 1. Sept. 1969 werde ich im Ev. Krankenhaus - Bethanien in Iserlohn auf der Gynaekologischen Abteilung tätig sein.



Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
